

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی قزوین

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای تخصصی کودکان

عنوان:

رابطه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د با برونشیولیت حاد

استاد راهنما:

آقای دکتر ابوالفضل مهبیار (متخصص کودکان)

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین

اساتید مشاور:

آقای دکتر ایازی
آقای مهندس جوادی

نگارش:

دکتر مرجان عباسی

شماره پایان نامه:

سال تحصیلی: ۱۳۹۱-۱۳۹۲

من لم يشكر المخلوق لم يشكر الخالق

پروردگار پدر و مادرم را رحمت کن به پاس آنکه مرا در خردی تربیت کردند. (۲۴ اسرا)

استاد گرانقدرم آقای دکتر مهیار که همانند چراغی فروزان روشنگر راهم بودند و کمال انتفاع را از راهنمایی ایشان بردم.

خواهران عزیزم که همیشه همراهم بودند.

پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان قدس که در این مسیر مساعدت فراوانی نمودند.

فهرست مطالب

موضوع	صفحه
چکیده فارسی	۴
بیان مسئله	۵
بازنگری مطالب	۶
اهداف و فرضیات	۲۱
روش کار	۲۲
نتایج	۲۵
بحث	۲۶
منابع	۲۸
فرم پرسشنامه	۳۰
فرم رضایت نامه آگاهانه	۳۲
فرم برگه اطلاع رسانی	۳۳
جداول	۳۷

چکیده:

زمینه: در برخی گزارشات آمده است که کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین د زمینه را برای ابتلا به بیماریهای تنفسی مستعد میسازد. با توجه به شیوع زیاد برونشیت حاد در کودکان بنظر میرسد دراز یابی وضعیت ۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم در این بیماری حائز اهمیت باشد.

هدف مطالعه: به منظور تعیین رابطه بین ۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم و برونشیت حاد در قزوین (ایران) در سال ۹۱-۱۳۹۰ انجام گردید.

مواد و روش ها: در این مطالعه موردی ششصد و هفتاد و یک مبتلا به برونشیت حاد (گروه مورد) ۵۷۴ کودک سالم (گروه شاهد) نظر به سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د مورد مقایسه قرار گرفتند. سن کودکان بین ۱ ماه تا ۲۴ ماه بود. سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم به روش الیزا اندازه گیری شد. نتایج در دو گروه مقایسه شد.

نتایج: از یکصد و یک مبتلا به برونشیت حاد (گروه مورد) ۳۸ (۶۶/۶٪) مذکر و ۱۹ (۳۳/۴٪) مؤنث بودند. این میزان در کودکان سالم (گروه شاهد) به ترتیب ۳۶ (۶۳/۱٪) و ۲۱ (۲۶/۹٪) بود ($P=0.845$). میانگین و انحراف معیار سن در گروه مورد $4/7 \pm 8/1$ و در گروه شاهد $4/7 \pm 8/8$ ماه بود ($P=0.406$). میانگین و انحراف معیار ۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم در گروه مورد $26 \pm 9/5$ و در گروه شاهد $23/3 \pm 8/3$ ng/mL بود. اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د مشاهده نشد ($P=0.112$).

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که اختلاف معنی داری بین کودکان مبتلا به برونشیت حاد و سالم از نظر ۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم وجود ندارد. لذا بنظر میرسد کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین د نقشی در پاتوژنز برونشیت حاد ایفاء ننماید.

کلمات کلیدی: ۲۵ هیدروکسی ویتامین د، برونشیت حاد

بیان مسئله:

برونشیولیت حاد یکی از شایع ترین بیماریهای دستگاه تنفسی تحتانی (ALRI) در شیر خواران بوده و از علل مهم موربیدیتی و مورتالیتی به شمار می آید. این بیماری در سن زیر ۲ سال شایع بوده و بیشترین شیوع بیماری در سن ۸-۲ ماه دیده میشود. برونشیولیت یک بیماری ویروسی بوده و در بیش از ۵۰٪ موارد عامل ایجاد کننده آن ویروس سن سی سیال (Respiratory syncytial virus (RSV) میباشد (۱-۲). بر اساس آمارهای موجود سالانه حدود ۸۰۰۰۰-۵۰۰۰۰ شیرخوار کمتر از ۱ سال به علت عفونت با RSV در آمریکا بستری میشوند. میزان مرگ و میر در این کودکان بین ۵۰۰-۲۰۰ نفر در سال گزارش شده است (۲). برونشیولیت حاد درجنس مذکر شیر خواران تغذیه شده از غیر شیر مادر و شیرخوارانی که در محل های شلوغ زندگی میکنند بیشتر دیده میشود. اگر چه بیماری در اغلب موارد پیش آگهی خوبی دارد ولی در ۲-۱٪ موارد این بیماران نیاز به بستری و مراقبت های ویژه دارند. از ریسک فاکتورهایی که باعث شدت بیماری شده و منجر به بستری کودکان میشوند میتوان به سن کمتر از ۳ ماه، بیماریهای زمینه ای قلبی ریوی، ایمنو ساپریشن، برونکوپولمونری دیسپلازی و سابقه پره ماچوریتی اشاره نمود (۳-۱). یکی از عواملی که مطرح شده است میتواند ریسک فاکتور مهم در ابتلا و بستری بیماران مبتلا به عفونت های دستگاه تنفسی تحتانی باشد کمبود ویتامین D است. ویتامین D یک secosteroid hormone است که عمدتاً در پوست بدن با اشعه اولترایوله ساخته میشود (۴). Roth گزارش نموده که ارتباط معنی داری بین کمبود ویتامین D و ابتلا به عفونت های دستگاه تنفسی تحتانی وجود دارد (۵). ولی این یافته در مطالعه دیگری مورد تایید قرار نگرفته است (۶). با توجه به تناقض موجود، این مطالعه به منظور تعیین رابطه بین میزان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و برونشیولیت حاد در کودکان بستری در بیمارستان قدس در سال ۱۳۹۰ انجام میگردد.

پیشینه تحقیق:

کمبود ویتامین D یک مشکل پاندمیک است و بسیاری از قاره ها را در بر گرفته و شامل تمامی سنین و جنسیتها و گروههای نژادی قومی می شود. در حال حاضر توجه جهانی متمرکز بر اهمیت ویتامین D در جهت بهینه سازی سلامت و پیشگیری از بیماری می باشد و این مقوله تا حد زیادی نتیجه این کشف علمی است که گیرنده های ویتامین D تقریباً در تمام بافتها و سلولهای بدن موجودند و کافی بودن آن برای عملکرد بهینه این بافتها و سلولها اساسی است. مجموعه قابل توجهی از تحقیقات طی دو دهه اخیر انجام شده اند و اطلاعات جدیدی را در مورد نقش ویتامین D در پیشگیری از دامنه وسیعی از بیماریها ارائه می دهند. هدف این مقاله ارائه مروری کلی بر این اطلاعات جدید است.

شاخص وضعیت ویتامین D ، $25(OH)D$ سرم است ولی توافقی در مورد تعریف $25(OH)D$ بهینه برای وضعیت پایین بودن ویتامین D وجود ندارد .

عوامل مرتبط با کمبود ویتامین D شامل مواجهه کم با نور آفتاب، مصرف پائین ویتامین D در رژیم غذایی، چاقی و درجه بالای رنگدانه های پوست هستند. دلایل افزایش چشمگیر در کمبود ویتامین D روشن نیست اما افت سطوح $25(OH)D$ با کاهش مصرف شیر غنی شده ، افزایش استفاده از ضد آفتاب و روند رو به بالای شاخص توده بدنی ارتباط داده شده است.

دستیابی به سطوح بهینه $25(OH)D$ سرمی تنها توسط رژیم غذایی بسیار دشوار است چون غذاهای محدودی منابع طبیعی ویتامین D می باشند مایه های روغنی مثل ماهی آزاد، ماهی خالخال و شاه ماهی و قارچهای خشک شده در آفتاب منبعی غنی برای ویتامین D هستند. ماهی اقیانوس که از پلانکتونهای غنی از ویتامین D تغذیه می کند سطح بسیار بالایی از ویتامین D را در مقایسه با انواع پرورشی دارد. در ایالات متحده شیر ، آب میوه، غلات و سویا با مقادیر متنوعی غنی سازی می شوند.

منبع اصلی ویتامین D مواجهه با نور آفتاب است. مواجهه ۵ تا ۳۰ دقیقه دستها و پاها با آفتاب بین ۱۰ صبح و ۳ بعد از ظهر اغلب برای برآورده کردن نیازهای بدنی کافی است. متغیرهایی مثل زمان روز، فصل، عرض جغرافیایی، لباس، استفاده از ضد آفتاب، پیگمانتاسیون پوست و سن بر میزان ویتامین D تبدیل یافته در پوست تاثیر می گذارند. انسانها بخشی از ویتامین D بدست آمده از آفتاب تابش را ذخیره می کنند. افراد با پیگمانتاسیون بیشتر پوست مقادیر کمتری از ویتامین D_3 را در مقایسه با پوست روشن تولید می آورند و این تا حد زیادی علت شیوع بالاتر کمبود ویتامین D در افراد پوست تیره است. استفاده از ضد آفتاب با فاکتور حفاظتی پایین در حد ۸، تبدیل ویتامین D_3 در پوست را به اندازه ۹۵٪ کاهش می دهد.

خوشبختانه مکمل های رژیمی ویتامین D که ایمن و ارزان هستند به صورت وسیع در اختیار قرار می گیرد. یک نقش جذاب ویتامین D درگیری در عملکرد سیستم ایمنی است. شواهد حاکی از آنند که کمبود ویتامین D با عفونتهای باکتریایی و ویروسی و همچنین بیماریهای خود ایمنی در پیوند است. شواهد بسیار قوی وجود دارند که ویتامین D ای پیشگیری از بیماریهای عفونی ضروری است. با آزمونهای تصادفی جلدی باید

انجام شوند تا اثربخشی ویتامین D در این ارتباط تایید کنند و همچنین سطوح بهینه 25(OH)D را برای پیشگیری از بیماریهای مختلف در گروههای مختلف جمعیتی مشخص نمایند.

ارتباط میان وضعیت ویتامین D و عفونت بخش تحتانی دستگاه تنفسی در کودکان کانادایی مطالعه شد. غلظتهای 25 هیدروکسی ویتامین در بیماران 1 تا 25 ماهه که با عفونت دستگاه تنفسی تحتانی بدون عارضه (برونشولیت ویروسی اولیه) در بیمارستان بستری شده بودند و همچنین در افراد سالم با سن مشابه و بدون سابقه بستری اندازه گیری شدند. غلظتهای سرمی 25(OH)D در میان موردها و شاهدها مشابه بود (0/77 برابر $P=0/96$ ؛ nmol/L 77/2) و هیچگونه تفاوت مورد - شاهد وجود نداشت. همچنین وضعیت ویتامین با ریسک بستری شدن در ارتباط نبود. متابولیت فعال ویتامین D علاوه بر اینکه در متابولیسم استخوان نقش دارد، یک تنظیم کننده ایمنی قوی نیز می باشد. (ولگا و کانتورن 2001) راشیتیزم در کودکان دچار پنومونی شایعتر است (موه و همکاران 1997). اما در مورد پیوند میان وضعیت ویتامین و آسیب پذیری در برابر عفونت حاد بخش تحتانی دستگاه تنفسی (ARLI) کمتر می دانیم. اخیراً مشخص شد که کمبود ساب کلینیکی ویتامین D یک ریسک فاکتور مستقل و معنادار برای عفونت شدید دستگاه تنفسی تحتانی در کودکان زیر 5 سال در هند می باشد (ویس و همکاران 2004). هدف آزمودن این فرضیه بود که وضعیت ویتامین با ریسک ARLI در کودکان 1 ماهه تا دو ساله در پیوند است.

شرکت کنندگان از بیمارستان کودکان استولری در ادمونتون آلبرتا از ژانویه تا 3 مارس در 2005 و 2006 جذب شدند. نمونه های بیمار در سن 1 تا 25 ماه بودند و با برونشولیت یا پنومونی - پذیرش شده بودند. برونشولیت به عنوان مجموعه ای از علائم حاد با شروع یکباره در بخش تحتانی دستگاه تنفسی زکام، سرفه یا تب (b) یافته های سمعی غیر طبیعی (خس خس) (c) افزایش کار تنفسی (مثلاً تآکی پنه و تورفتن بین دنده ای تعریف شد. پنومونی نیز شامل: تب و کدورت گرافی قفسه سینه بود. شاهدها کودکان در سن 1 تا 25 ماه بودند که تحت جراحی الکتیو قرار گرفته و هیچگونه سابقه بستری شدن به خاطر ALRI را نداشتند. والد / سرپرست هر کودک شرکت کننده در مطالعه رضایتنامه آگاهانه و کتبی ارائه داد و پرسشنامه ای را تکمیل کرد. وضعیت ویتامین D به این صورت تعریف شد: کمبود شدید ویتامین D $25\text{nmol/L} < 40\text{nmol/L}$ سطح محافظه کارانه و سطوح ایده ال 80nmol/L بود (هولیس 2005). بیماران مورد مطالعه شامل 60 برونشولیت و 4 پنومونی و 65 شرکت کننده شاهد بودند. پنجاه و دو مورد (81%) عفونت با ویروس سین سیسیال تنفسی را داشتند، 4 مورد (6%) سایر ویروسها را داشتند و در 8 مورد (13%) ویروسی تشخیص داده نشد. سه تا از چهار بیماری که پنومونی داشتند به ویروس سین سی سیال مبتلا بودند. غلظت میانگین 25(OH)D در هر دو گروه شاهد و مورد مطالعه مشابه بود. وضعیت ویتامین D با نیاز به بستری در ارتباط نبود.

تنها مطالعه قبلاً انتشار یافته که به ارتباط میان وضعیت ویتامین D و عفونت بخش تحتانی دستگاه تنفسی پرداخته است دریافت کودکان هندی مبتلا به عفونت شدید بخش تحتانی دستگاه تنفسی به صورت معنادار کمبود 25(OH)D سرمی (50nmol/L) را نسبت به شاهدهای سالم داشتند (ویس و همکاران 2004). با فرض اینکه هر دو مطالعه منتهی به استنتاج های صحیح شده اند، یافته های متفاوت می تواند ناشی از اپیدمیولوژی متفاوت باشند.

پنومونی باکتریایی در کشورهای در حال توسعه شایع است در حالی که عفونت بخش تحتانی دستگاه تنفسی ویروسی (که معمولاً به صورت برونشولیت تظاهر می یابد) در کشورهای توسعه یافته غلبه دارد. متابولیت

فعال ویتامین D می تواند فعالیت ضد میکروبی اعمال کند و آسیب پذیری در برابر عفونت باکتریایی را کاهش دهد اما یکی از تأثیرات غالب ایمنی ، تمایل به سمت پاسخ سلول T کمکی 2-(TH) است (راوش -فن و همکاران، ۲۰۰۲) که ممکن است در پاسخ به برونشیت و ویروس سین سیسیال تنفسی که با پاسخ 1-(Th) تناسب دارد مفید نباشد. (بونت و همکاران ۲۰۰۱)

همچنین تأثیر کمبود ویتامین روی پاسخ میزبان ممکن است تنها به صورت بالینی در شرایط کمبود متوسط تا شدید مشهود باشد. (مثل $25(OH)D < 40 \text{ nmol/L}$). قابل توجه است که کودکان هندی علیرغم زندگی در عرض جغرافیایی پایین تر وضعیت ویتامین D ضعیف تری از کودکان کانادایی دارند (غلظت میانگین $25(OH)D$ در شرکت کنندگان شاهد: هندی $34/8 \text{ nmol/L}$ در برابر کانادایی $77/2 \text{ nmol/L}$). سنتر ویتامین طی پاییز و زمستان در عرض های جغرافیایی شمال کانادا رخ نمی دهد (وب و همکاران ۱۹۸۸) و قبلاً مشخص شده است که کمبود ویتامین کودکان کانادایی در سن ۲ تا ۱۶ سال رایج است (راس و همکاران ۲۰۰۵) اما تمام شیرخواران در مطالعه حاضر ویتامین مصرف می کردند (شیرخشک غنی شده با ویتامین D). محدودیتهای مطالعه شامل عوامل تداخل کننده اندازه گیری نشده و استفاده از دو روش سنجش مختلف $25(OH)D$ بود.

مطالعات بیشتر در ارتباط با تأثیر ویتامین D روی پاسخ ایمنی در عفونت تنفسی تحتانی باید متمرکز بر جوامعی باشد که میزان بروز بالای عفونت و ریسک بالای کمبود ویتامین را دارند و شامل آسیای جنوبی (وایس و همکاران ۲۰۰۴) و جوامع شمال کانادا (بافرچی و همکاران ۲۰۰۱) می باشد.

پلنیت و همکاران (۲) مدیریت برونشیت را در ۷ دیارتمان اورژانس کودکان در کانادا بررسی کردند. نیمی از این بیماران مرخص شدند و به خانه بازگشتند و این نشان می دهد بستری شدن تنها اندیکاسیون برای تست نبود. ۵۹ تا ۱۰۰ درصد بیماران حداقل یکی از انواع درمانها را دریافت کردند. در مطالعه دیگری در ۳۶ مرکز پزشکی کودکان ، برنندت و همکاران (۳) نشان دادند که مدیریت برونشیت RSV قویاً تحت تأثیر مکان بستری کودک قرار داشت حتی بعد از اینکه تنظیماتی از نظر علائم بیمار و ریسک فاکتور ها انجام شد. مهم اینکه اگر چه تفاوتها ی مراقبتی تأثیر گذار بر روی روند بیماری به نظر نمی رسند اما مدت بستری که به صورت معناداری طولانی تر و هزینه های بالاتر بیمارستانی را توضیح می دهند.

طی چند دهه گذشته تعداد بستری شدن برای برونشیت با نرخ هشدار دهنده ای افزایش یافته است. نرخ بستری سالانه برونشیت کودکان زیر ۱ سال ۲۴۰٪ افزایش یافته و از ۱۲/۹ در هزار در ۱۹۸۰ به ۳۱۲ در ۱۰۰۰ در ۱۹۹۶ افزایش داشته درحالی که برای سایر بیماریهای بخش تحتانی دستگاه تنفس ثابت مانده است. دلایل این افزایش روشن نیستند. جالب است که بعضی شواهد مبني بر این وجود دارد که افزایش میزان بروز کمبود ویتامین در کودکان می تواند در بیماری شدیدتر نقش داشته باشد. این می تواند با نقش ویتامین در عملکرد مناسب سیستم ایمنی ارتباط داشته باشد. ناهماهنگی کنونی در میان پزشکان و مؤسسات در مدیریت برونشیت و عدم وجود يك شیوه بالینی پذیرفته شده به صورت عمومی برای ارزیابی شدت بیماری در روند افزایش بستری نقش دارد. در نتیجه بعضی مؤسسات دستورالعملهای بالینی را برای استاندارد سازی رویکرد رسیدگی به برونشیت اجرا کرده اند. در ۲۰۰۶ آکادمی پزشکی کودکان آمریکا (AAP) يك دستورالعمل بالینی را برای تشخیص و مدیریت برونشیت منتشر کرد که شامل دامنه وسیعی از موضوعات مراقبت بیمار بود.

برونشیتولیت عموماً براساس یافته های معاینه فیزیکی و شرح حال تشخیص داده می شود. بیماران جوانتر از ۲ سال هستند و سرفه، زکام و خس خس دارند. که معمولاً با علائم بخش فوقانی دستگاه تنفسی در چند روز قبل مثل آبریزش بینی و گرفتگی بینی همراه بوده است. علیرغم این تظاهرات بالینی راحت، بسیاری از پزشکان از رادیوگرافی سینه در تشخیص برونشیتولیت کمک می گیرند. رادیوگرافی میتواند در متمایز سازی برونشیتولیت از سایر بیماریها مثل آسپیراسیون جسم خارجی، نارسایی احتقانی قلب یا توده مدیاستینال مفید باشد. اما دریک مطالعه اخیر شامل ۲۶۵ شیرخوار غیر توکسیک با برونشیتولیت تبییک نتایج رادیوگرافی قفسه سینه تنها در ۲ بیمار (۷۵٪) با تشخیص بالینی ناهمخوان بود. از سوی دیگر رادیوگرافی های قفسه سینه تعداد بیمارانی را که آنتی بیوتیک برایشان تجویز شده بود را افزایش داد. اگرچه پزشکان معالج قبل از بدست آوردن نتیجه تست می خواستند تنها برای ۲/۶ درصد بیماران آنتی بیوتیک تجویز کنند، بعد از اینکه تصاویر را دیدند این میزان به ۱۵٪ افزایش یافت. احتمال دارد که درمان آنتی بیوتیکی برای اغلب این بیماران غیرضروری باشد. با توجه به این شواهد استفاده روتین از رادیوگرافی قفسه سینه توجیه ندارد و باید برای موارد غیرتبیک به کار گرفته شود که در آنها سایر تشخیصها در حال بررسی هستند.

تست ویروسی یک وسیله دیگر است که به طور متداول در بیماران تشخیص داده شده با برونشیتولیت استفاده می شود. در میان ۳۰ بیمارستان کودکان، تست RSV برای ۶۰ درصد شیرخواران با برونشیتولیت استفاده شد. اما یک مرور جامع نشان داده است که نتایج این تست به ندرت مدیریت بیماری را تغییر می دهد، همچنین مطرح شده است که تست ویروسی می تواند در ارزیابی شیرخواران دچار برونشیتولیت و تب که در آنها عفونتهای باکتریایی جدی در دست بررسی هستند مفید باشد. یک مطالعه چندمرکزی بزرگ شامل ۱۲۴۸ شیرخوار تب دار (۲ ماه سن) دریافت که عفونتهای باکتریایی جدی شیوع به صورت معنادار کمتری در بیماران RSV مثبت (۷۰٪) در مقایسه با بیماران منفی RSV (۱۲/۵٪) داشتند.

همانند تست تشخیصی، تفاوت زیادی از نظر اقدامات درمانی اتخاذ شده برای برونشیتولیت وجود دارد. آگونیستهای B2 یا SABA به صورت وسیع در میان عوامل دارویی اولیه برای برونشیتولیت در نظر گرفته می شوند. و به صورت وسیع مورد مطالعه قرار گرفته اند اگر چه مطالعات جداگانه تفاوت معنا داری در پاسخ به SABA داشته اند. تأثیرات جانبی مثل تاکی کاردی و بی قراری اساساً در بیمارانی که SABA دریافت می کنند شایعتر هستند. به علاوه مطالعات تقریباً هیچگونه تأثیر را روی نرخ بستری شدن یا سایر پیامدهای بلند مدت تر نشان نداده اند. اگر چه همچنان یک گزینه درمانی هستند، ضرورت دارد که تنها در بیمارانی ادامه یابند که برایشان بهبود بالینی بعد از درمان گزارش شده است.

اسپری اپی نفرین فعالیت آگونیستی دارد و به عنوان یک درمان مفید در برونشیتولیت پیشنهاد شده است. در یک مرور جامع بر روی اسپری اپی نفرین و پلاسبو به طور کلی اپی نفرین از نظر تأثیر کوتاه مدت در مقایسه با پلاسبو مطلوبتر است اما به نظر نمیرسد نیاز به بستری شدن را در میان بیماران سرپایی کاهش دهد. درکل اسپری اپی نفرین باید برای بیمارانی که دیستریس متوسط تا شدید دارند، و نیازمند بستری هستند و SABA غیرمؤثر بوده است استفاده شود.

کورتیکواستروئیدهای سیستمیک درمان عموماً تجویز شده برای برونشیتولیت هستند که احتمالاً با تأثیر شناخته شده آنها در درمان آسم در ارتباط است. اگر چه به دلیل کمبود شواهد منافع بسیاری از پزشکان اورژانس از استفاده روتین آنها دست می کشند. در حالی که کورتیکواستروئید ها برای یک چهارم بیماران بستری شده با

برونشیولیت در مطالعات گذشته استعمال شده اند ، يك مطالعه اخير متمرکز بر مدیریت برونشیولیت در بخش اورژانس دریافت که کمتر از ۴% بیماران با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک درمان شدند. شبکه تحقیقات کاربردی مراقبتهای اورژانس در ایالات متحده يك آزمون کنترل شده تصادفی چندمرکزی دگزامتازون را برای درمان برونشیولیت در میان ۶۰۰ بیمار قبلاً سالم که بین ۲ و ۱۲ ماه داشتند انجام داد. این مطالعه برجسته هیچگونه تفاوتی در نرخ بستری بیمارستان ، شدت بالینی ، طول مدت بستری نیافت. به علاوه مطالعه افراد با سابقه شخصی یا خانوادگی آتوپی یا آسم را مورد تجزیه و تحلیل قرار داد که درمان با دگزامتازون هیچگونه مزیتی برای هیچکدام از این کودکان نداشت.

يك مطالعه بزرگ چندمرکزی دیگر اخیراً توسط گروه تحقیقات اورژانس پزشکی کانادا به فرم چکیده ارائه شد. این مطالعه نیز دریافت است که تفاوتی در نرخ بستری شدن برای آنهایی که با پلاسبو درمان شده اند وجود ندارد. جالب است که آنها کاهشی از ۲۶ تا ۱۸ درصد را در نرخ بستری شدن برای بیماران درمان شده با ترکیبی از دگزامتازون و اسپری اپی نفرین یافتند و این علیرغم این واقعیت است که هیچ مزیتی برای هر يك از این عوامل به صورت جداگانه وجود نداشت. اما وقتی نتیجه در میان جمعیت بزرگی از کودکان مبتلا به برونشیولیت بررسی شد مزیت نسبی کاهش در نرخ بستری شدن به اندازه ۳۱% بود. عوامل آنتی کولینرژیک مثل اپراتروپیوم بروماید در چندین آزمون بالینی کوچک مورد مطالعه قرار گرفت. يك متآنالیز اخیر نشان داد که این داروها وقتی به تنهایی یا به عنوان کمک همراه با SABAL استفاده شدند هیچگونه مزیتی نداشتند. به طور مشابه در حالی که به نظر می رسید مشاهدات اولیه بیانگر این هستند که کورتیکواستروئید های استنشاقی در فاز حاد برونشیولیت می توانند مانع از خس خس در آینده شوند، گروه COCHRANE نشان داد که مانع از خس خس بعد از برونشیولیت نمی شدند و همچنین نرخ بستری مجدد بعد از ترخیص را کاهش نمی دادند. در يك متآنالیز کنترل شده تصادفی فیزیوتراپی قفسه سینه در برونشیولیت حاد هیچگونه تأثیر روی مدت بستری ، نیاز به اکسیژن مکمل یا شدت اندازه گیری شده براساس امتیاز بالینی نداشت.

درمان آنتی میکروبیال نقش بسیار محدودی در مدیریت برونشیولیت دارد. ریباویرین يك عامل ضد ویروسی ویژه RSV است اما برای استفاده روتین در بیمارانی که از جهات دیگر سالم هستند توصیه نمی شود چون هزینه بالا و تأثیربخشی محدود دارد. اما در بیماران با نقص ایمنی در موارد شدید همچنان ممکن است لازم باشد.

آزمون چندمرکزی اخير روی ۹۶ بیمار بستری شده برای برونشیولیت اسپری سالین هایپرتونیک ۳% را با نرمال سالین به شیوه دوسوکور مقایسه کرد. گروه درمان شده با سالین هایپرتونیک کاهش ۲۶% در طول بستری شدن در مقایسه با گروه درمان شده با نرمال سالین به ترتیب (۲/۶ در برابر ۳/۵ روز $P=0/05$) داشت و درمان بدون هرگونه رویداد جانبی مرتبط با استفاده از آن تحمل شد. به نظر می رسد سایر مطالعات نیز نقش کمکی و مفید سالین هایپرتونیک را در درمان برونشیولیت تأیید می کنند.

آنتی بیوتیک های ماکرولید نیز در حال پژوهش برای درمان برونشیولیت هستند. علاوه بر تأثیرات آنتی باکتریال ، تأثیرات معنادار تنظیم ایمنی و ضد التهابی نیز برای آنها نشان داده شده است. در نتیجه يك گروه در ترکیه يك آزمون تصادفی ، دوسوکور و کنترل شده با دارونما را روی برونشیولیت RSV انجام داد. يك دوره ۳ هفته ای کلاریترومایسین منتهی به کاهش معناداری در طول مدت اقامت در بیمارستان شد. به علاوه نرخ بستری مجدد طی ۶ ماه بعد از مرخصی در گروه دریافت کننده کلاریترومایسین پایین تر بود. اگر چه مطالعات

کافی برای تأیید استفاده از آنتی بیوتیکها در مورد برونشیت بدون عارضه وجود دارند، این مطالعه نشان می دهد که نیاز است پژوهشهای بیشتری انجام شود.

تقریباً ۶ تا ۲ درصد بیماران دچار برونشیت نیازمند مراقبت در یک واحد مراقبتهای خاص هستند و بیش از نیمی از این بیماران نهایتاً نیازمند ونتیلاتور هستند. درمانهای کمتر تهاجمی نیز میتوانند مانع نیاز به انتوباسیون اندوتراکئال شوند. مخلوطی از هلیم و اکسیژن یا هلیوکس جریان را از مسیرهای هوایی که مقاومتشان افزایش یافته است بهبود می بخشد.

CPAP در بیماران دچار بیماری شدید به خوبی تحمل شد و حذف دی اکسید کربن را بهبود بخشید. بسیاری از مطالعات تلاش کرده اند عوامل مربوط به شرح حال و معاینه فیزیکی پیش بینی کننده پیشرفت بیماری را شناسایی کنند. مانسباخ و همکاران [39] با جمع آوری داده ها از ED ۳۰ ایالات متحده یک مطالعه چند مرکزی بزرگ آینده نگر انجام دادند تا تعیین کننده ترخیص کدام بیماران از ED بی خطر و ایمن است. عواملی که رابطه معناداری با ترخیص ایمن نداشتند شامل سن بالاتر (≤ 2 ماه) و عدم انتوباسیون قبلی بود. در یک مطالعه دیگر روی ۲۱۳ بیمار که برای برونشیت مورد پیگیری قرار گرفتند، شاو و همکاران [40] دریافتند سن پایین (۳ ماه) یک ریسک فاکتور برای بیماری شدید است. به علاوه زایمان زودرس (سن بارداری ۳۴ هفته) با افزایش احتمال ابتلا به بیماری شدید مرتبط است. سایر یافته که با بیماری شدید پیوند داده شده اند شامل بیماری قلبی مادرزادی، بیماری مزمن ریه و نقص ایمنی پایه هستند. آنچه یکی از نگران کننده ترین عوارض برونشیت در شیرخواران است اگر چه به نظر می رسد در یک جمعیت پرریسک ویژه نادر یا محدود باشد.

پالویزوماب یک آنتی بادی مونوکلونال نو ترکیب است که بر علیه RSV عمل می کند. اگر چه نرخ پذیرش و بستری را در گروههای پرریسک کاهش می دهد (مثل نوزادان زودرس بویژه آنهایی که بیماری ریوی مزمن دارند) میزان بروز ونتیلاسیون مکانیکی را کاهش نداد. در نتیجه تأثیر بخشی و مقرون به صرفگی آن به چالش کشیده شده است.

RSV-IGIV (رسمپگام) یک فرآورده آنتی بادی مشتق از سرم های انسانی است. وقتی به صورت وریدی ماهانه ارائه شد. نرخ بستری در بیمارستان را کاهش داد و نتایج مشابه با پالویزوماب نشان داد اما معایبی در ارائه وریدی داشت از جمله پرهزینه بود

هیچگونه واکسنی بر علیه RSV موجود نیست

از نظر شدت بالینی تقسیم بندی زیر ارائه شده است:

۱- شدت خفیف: تغذیه نرمال، دیسترس تنفسی کم یا نبود آن، عدم نیاز به اکسیژن (یعنی اشباع اکسیژن ۹۵٪)

درمان: در صورتی که والدین توانمند و آگاه هستند وسیله حمل و نقل دارند در خانه درمان شود. طی ۲ تا ۳ روز آینده دوباره مورد ویزیت پزشک عمومی قرار گیرد.

۲- متوسط: دیسترس تنفسی متوسط با کمی توکسیدگی قفسه سینه و باز شدن پره های بینی، هایپوکسمی خفیف که با اکسیژن تصحیح می شود. ممکن است هنگام تغذیه دچار تنگی تنفس به نظر برسد.

درمان: پذیرش در بیمارستان. دادن اکسیژن برای حفظ اشباع و توجه به مایعات وریدی. گرافی قفسه سینه. اسپیره نازوفارنگئال برای کشت و ایمونوفلورسانس ویروسی

در صورت بهبود بالینی: تغذیه را دوباره برقرار کنید . وقتی اشباع اکسیژن در هوا ۹۰ تا ۹۲ درصد است ترخیص کنید طی ۷ روز آینده ویزیت پزشک عمومی را ترتیب دهید .

۳-شدید : قادر به غذا خوردن نیست . دیستریس تنفسی شدید با تورفتگی مشخص قفسه سینه باز شدن پره های بینی و خرخر کردن ، هایپوکسمی ممکن است با اکسیژن اضافه برطرف نشود. ممکن است اپیزودهای فراوان یا طولانی آینه را داشته باشد . ممکن است خسته به نظر برسد.

درمان: پذیرش در بیمارستان . دادن اکسیژن برای حفظ اشباع ۹۵%
مشاهده دقیق برای پیش بینی نیاز احتمالی انتوباسیون و ونتیلیسیون ، عدم تغذیه از راه دهان ، دادن مایعات وریدی .

نظارت قلب تنفس،گرافی قفسه سینه ، آسپیره نازوفازنگنال برای ایمنوفلورسانس و کشت ویروسی ، توجه به نظارت گازهای خون سرخرگی ، مشاوره با مراقبت های ویژه یا خدمات اورژانس اطفال
در صورت بهبود بالینی : تغذیه را دوباره برقرار کنید وقتی اشباع اکسیژن در هوا ۹۰ تا ۹۲ درصد است ترخیص کنید،طی ۷ روز آینده ویزیت پزشک عمومی را ترتیب دهید.

تب 38/5°C یا بالاتر در حدود ۵۰% شیرخواران دچار برونشلولیت دیده می شود.
آینه می تواند بویژه در نوزادان خیلی کوچک ، زودرس یا با وزن کم هنگام تولد وجود داشته باشد. اغلب با دیستریس شدید تنفسی جایگزین می شود.

عوامل افزایش دهنده احتمال پذیرش در بیمارستان:

- ناهنجاری مشخص ساختار قلب، بویژه شانت چپ به راست (مثل نقص جداره بطنی)
- بیماری ریوی قبلی (مثل سیستیک فیبروزیس)
- سن کمتر از ۶ هفته
- تولد زودرس (۳۲ هفته) و یا بیماری ریوی مزمن در اوایل نوزادی
- دیسترس تنفسی شدید یا آینه
- هایپوکسی (SPO2<93%)
- مراجعه مجدد به اورژانس طی ۲۴ ساعت
- تشخیص نامطمئن

در مطالعه دیگری مکمل ویتامین D برای پنومونی شدید در يك آزمون كنترل شده تصادفی ارزیابی شد.

هدف :تعیین نقش مکمل ویتامین خوراکی برای برطرف شدن پنومونی شدید در کودکان زیر ۵ سال

طراحی : آزمون تصادفی، دو سوکور و کنترل شده توسط پلاسبو

شرایط :بیماران بستری شده در يك بیمارستان مراقبتهای پیشرفته

شرکت کنندگان : دویست کودک [میانگین سنی (انحراف معیار) : (۱۱/۷) ۱۳/۹ ماه. پسران ۱۲۰ نفر] بین ۲ ماه تا ۵ سال با پنومونی شدید . پنومونی با تب، سرفه ، تاکی پنه (طبق معیارهای WHO) وسمع غیر عادی تشخیص داده شد. کودکان دچار پنومونی و تورفتگی قفسه سینه با حداقل یکی از علائم خطر (ناتوانی تغذیه ، بی حالی ، سیانوز) دارای پنومونی شدید تشخیص داده شدند. دو گروه از نظر مشخصات پایه شامل سن،

مشخصات آنتروپومتری ، مشخصات اجتماعی - مردم شناسی و پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی قابل مقایسه بودند.

مداخله : ویتامین D خوراکی (1000IU > ۱ سال و 2000IU برای > ۱ سال) (N=1000) و دارو نما (n=1000) یکبار در روز برای ۵ روز از زمان ثبت نام در مطالعه هر دو گروه طبق دستورالعملهای آکادمی پزشکی کودکان هند تجویز شد. آنتی بیوتیک و اکسیژن، مایعات وریدی و نظارت را دریافت کردند. متغیر: اولیه : زمان تا برطرف شدن پنومونی - ثانویه : مدت بستری و زمان تا برطرف شدن تا کی پنه ، تورفتن های قفسه سینه و ناتوانی تغذیه.

نتایج : مدت میانه برطرف شدن پنومونی شدید در دو گروه مشابه بود . مدت بستری و زمان تا برطرف شدن تا کی پنه، تو رفتن قفسه سینه و ناتوانی تغذیه نیز بین دو گروه مشابه بودند. نتیجه گیری : مکمل کوتاه مدت ویتامینی خوراکی ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ IU روزانه هیچگونه تأثیر مفیدی روی برطرف شدن پنومونی شدید در کودکان زیر ۵ سال ندارد. لازم است مطالعات بیشتری با دوز بالاتر ویتامین یا مدت طولانی تر ارائه مکمل انجام تا این یافته ها را تأیید کنند.

پنومونی یکی از علل اصلی مرگ و میر در دوران کودکی در سرتاسر جهان است و تقریباً 1/5 مرگ های زیر ۵ سال را در هند به خود اختصاص می دهد. مطرح شده است که علاوه بر آنتی بیوتیکها ، ویتامین D نیز نقش مفیدی در کودکان دارای پنومونی شدید ایفا می کنند. تحقیقات اخیر نشان می دهند که ویتامین D ممکن است نقش بالقوه در حفاظت در برابر عفونتهای حاد دستگاه تنفسی داشته باشد و تولید آنتی بیوتیک با فعالیت طبیعی در بدن را افزایش دهد. همچنین مشخص شده که ویتامین D براساس توانایی اش برای القای تمایز مونوسیت و مهار تکثیر لنفوسیت خواص تنظیم کننده ایمنی دارد. ویتامین D خواص ضد میکروبی دارد چون تحریک کننده ماکروفاژهای وابسته به فاگوسیتوز و وابسته به آنتی بادی است. ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3 بر روی سلولهای B و T عمل می کند و می تواند فعالیت لنفوسیتها را که سیتوکاین و آنتی بادی تولید می کنند تنظیم کند. کمبود شدید ویتامین D منتهی به تغییر شکل دیواره قفسه سینه ها و هایپوتونی شده ، سبب کاهش حجم ریه ، سازگاری ضعیف دیواره قفسه سینه، آتلکتازی و فیبروز می شود. یک مطالعه اتیوپایی میزان بروز ۱۳ برابر کمبود شدید ویتامین D را در کودکان دچار پنومونی تشخیص داده است و این امر از نظر بالینی براساس وجود راشیتیزم مشهود می باشد.

علیرغم شواهد یک همبستگی مثبت میان کمبود ویتامین D و میزان بروز پنومونی ، داده های مربوط به تأثیر مستقیم مکمل ویتامین در حملات حاد پنومونی تنها محدود به یک مطالعه است. ما این آزمون را برای تست فرضیه مان مبني بر این انجام دادیم که ارائه مکمل ویتامین D مدت برطرف شدن پنومونی شدید را در کودکان زیر ۵ سال کاهش می دهد.

یک آزمون دوسوکور کنترل شده توسط دارونما در کودکان بین ۲ ماه و ۵ سال که با تشخیص پنومونی شدید در یک بیمارستان مراقبتهای پیشرفته پذیرفته شده بودند انجام شد. از کمیته اخلاقیات مؤسسه کسب اجازه شد و رضایتنامه کتبی از مراقبت کنندگان افراد شرکت کننده بدست آمد. ۹۸ بیمار در هر گروه برای تشخیص یک تفاوت معنادار در برطرف شدن پنومونی شدید لازم بود. افراد مجاز به شرکت شامل تمام کودکان بین ۲ ماه و ۵ سال با تشخیص بالینی پنومونی شدید بودند که به دیارتمان اورژانس کودکان ارجاع شده بودند کودکان دچار تب ، سرفه، تاکی پنه و صداهای ناهنجار تنفسی دارای پنومونی تشخیص داده شدند. آنهایی که پنومونی

و تورفتگی قفسه سینه یا حداقل یکی دیگر از علائم خطر را داشتند (ناتوانی تغذیه ، بی حالی و سیانوز) دارای پنومونی شدید تشخیص داده شدند. کودکان دارای کاهش وزن شدید (وزن در برابر قد $SD > 3$ ، بیماریهای مزمن ، سابقه قبلی مصرف ویتامین D علائم هفته گذشته و آسم شناخته شده کنار گذاشته شدند. تصادفی سازی طبق جدول اعداد تصادفی ایجاد شده توسط کامپیوتر انجام شد. مخفی بودن تخصیص دهی ها توسط تکنیک پاکت مهر و موم شده انجام شد. هم ارائه دهنده مراقبت و هم فرد مورد مطالعه نسبت به محتوای داروی داده شده بی اطلاع بودند. هر نمونه ویتامین D حاوی 1000IU دارو بود و نمونه پلاسبو حاوی لاکتوز بود. کلید رمز تنها بعد از انجام مداخله ، جمع آوری داده ، پیگیری تکمیلی و تهیه جداول باز شد. یک شرح حال گیری شامل مشخصات اجتماعی - مردم شناسی ، سابقه تغذیه ، واکسیناسیون ، سابقه قبلی پنومونی ، استفاده از سیگار گرفته شد و معاینه بالینی شامل آنترپومتریک طبق ابزارها و تکنیکهای استاندارد) برای هر یک از شرکت کنندگان انجام شد. نرخ تنفس برای ۶۰ ثانیه کامل شمارش شد که بعد از خارج سازی تمام لباسها از بالا تنه انجام شد و تورفتگی قفسه سینه به صورت همزمان بررسی شد . میانگین دو قرائت ثبت شد . اگر قرائت ها به اندازه بیش از ۵ تنفس در دقیقه تفاوت داشتند یک قرائت سوم انجام می شد و دو قرائت از همه نزدیکتر میانگین گیری می شدند . طی اندازه گیریها کودک باید بیدار بود و نباید گریه می کرد. دمای آگزیلاری با یک ترمومتر جیوه استاندارد اندازه گیری شد. تب به صورت دمای $< 38^{\circ}C$ اندازه گیری شد. اشباع اکسیژن پایه در هوای اتاق با استفاده از یک پالس اکسیمتر اندازه گیری شد. هاپیوکسی به عنوان اشباع اکسیژن $> 95\%$ در هوای اتاق تعریف شد. وزن و قد با استفاده از تکنیکهای استاندارد اندازه گیری شدند. نمونه خون وریدی برای قند خون ، الکترولیتها ، پروتئین ها ی واکنشگر تست لاتکس ، کلسیم فسفر و آلکالین فسفاتاز بدست آمد. داده ها شامل نرخ تنفس ، تورفتن های قفسه سینه، اشباع اکسیژن ، تب ، تغذیه و وضعیت ذهنی هر ۸ ساعت ثبت شدند. تشدید هر علامت به عنوان " وخامت " شرایط در نظر گرفته شد و عدم تغییر در علائم عدم بهبود در نظر گرفته شد. وقتی تورفتگی قفسه سینه و هاپیوکسی (اشباع کمتر از 95% در هوای اتاق) که آنتی بیوتیک خوراکی در آن آغاز می شد کمتر بود طبقه بندی از پنومونی شدید به پنومونی تغییر می یافت . تغذیه از راه دهان نیز در این زمان شروع می شد. اگر هر گونه علائم وجود داشت کودک دوباره در طبقه بندی شدید قرار می گرفت تا وقتی که علائم برطرف شوند. تمام کودکان حداقل ۵ روز آنتی بیوتیک وریدی /خوراکی دریافت کردند. به افراد مورد مطالعه با راشیتیتسم بالینی یک مگادوز از ویتامین D (600000IU) در زمان ترخیص داده شد . برطرف شدن پنومونی شدید زمانی در نظر گرفته شد که تورفتگی بخش پایین قفسه سینه و علائم خطر (ناتوانی در تغذیه ، بی حالی، سیانوز یا هاپیوکسی) دیگر وجود نداشتند. متغیرهای پیامد ثانویه شامل اطلاعات بستری شدن و زمان برطرف شدن تاکی پنه و تورفتن های قفسه سینه و ناتوانی تغذیه بودند. مدت بستری شدن به عنوان زمان (برحسب ساعت) بین ثبت نام در مطالعه و ترخیص از بیمارستان تعریف شد. بیمار زمانی برای ترخیص مناسب دانسته می شد که تب نداشت (دمای آگزیلاری $> 37/5$)، تاکی پنه فروکش کرده بود ، هیچگونه تورفتگی قفسه سینه وجود نداشت و تغذیه خوراکی برای حداقل ۲۴ ساعت از سرگرفته شده بود. مشخصات پایه بین دو گروه با استفاده از تست کای اسکوار و تست فیشر و تست t مقایسه شدند. $P 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند.

به طور كلي ۲۸۳ كودك باپنوموني شديد طي دوره مطالعه تشخيص داده شدند و از آن ميان ۲۰۰ نفر تصادفي سازي شدند سن ميانه افراد مورد مطالعه ۱۰ (۵-۱۸) ماه بود . تعداد كودكان زير دو سال در دو گروه ، قابل مقايسه بود . (ويتامين D ۸۴؛ پلاسبو : ۸۵) دو گروه همچنين از نظر ساير مشخصات پايه مثل پروفایل اجتماعي - مردم شناسي آنتروپومتري و پارامترهاي باليني و آزمونهاي قابل مقايسه بود تنها ۵ كودك شواهد باليني راشيتيسم را داشتند كه ۲ مورد در گروه ويتامين و ۳ مورد در گروه پلاسبو بود. تب ، سرفه ، آبريزش ، تحريك پذيري و كاهش پذيرش دهاني در تمام بيماراني كه براي مطالعه پذيرفته شده و ثبت نام كرده بودند مشاهده شد. مدت ميانه بيماري در زمان مراجعه ۴ تا ۷ روز بود. خس خس تقريباً در افراد مورد مطالعه وجود داشت يعني ۳۲ كودك در گروه ويتامين و ۳۵ كودك در گروه پلاسبو ؛ سيانوز در هيچيك از كودكان در هنگام مراجعه وجود نداشت . اشباع اكسيژن ميانگين بود . پروتئين واكنشگر در ۱۶۱ مورد از ۱۶۷ مورد مثبت بود (۸۱/۷٪) . از اين موارد ۸۲ مورد در گروه ويتامين و ۷۹ مورد در گروه پلاسبو بودند. مدت ميانه براي برطرف شدن پنوموني شديد و بستري شدن در دو گروه مشابه بود . دو گروه همچنين از نظر زمان برطرف شدن تاكي پنه ، تورفتن هاي قفسه سينه ، هايپوكسي ، تب ، ناتواني تغذيه و بي حالي / تحريك پذيري قابل مقايسه بودند.

كلاً ۱۴۰ كودك آنتي بيوتيك اوليه دريافت كردند در حالي كه در ۶۰ كودك آنتي بيوتيك ثانويه شروع شد. از ميان آنهائي كه آنتي بيوتيك ثانويه دريافت كردند ۳۲ كودك در گروه ويتامين و ۲۸ كودك در گروه پلاسبو بودند . پوشش استافيلوكوكي در ۲۵ كودك بكار گرفته شد كه از آن ميان ۱۸ مورد در گروه ويتامين و ۷ مورد در گروه پلاسبو بودند. كلاهر كودك ۵ روز دارو را دريافت كردو همچگونه تاثيرات جانبي عمده اي مشاهده نشد. نتايج نشان مي دهند كه مكمل کوتاه مدت ويتامين D مدت برطرف شدن پنوموني شديد، مدت بستري شدن و مدت زمان تا برطرف شدن علائم پنوموني شديد را در كودكان زير ۵ سال كاهش نمي دهد . مكمل ويتامين D در تمام گروههاي سني بدون نشان دادن هر گونه تاثيرات جانبي عمده به خوبي تحمل شد. اين نتايج مهم هستند اما نيازمند تبادل نظر و تعمق بيشتر هستند. مطالعه محدوديتهاي خاصي داشته است و بنابر اين نمي تواننده تمام عفوئتهاي بخش تحتاني دستگاه تنفسي در تمام سنين و محيط ها تعميم دهی شود.

ممکن است دوز پايين تر براي نشان دادن تاثيرات درماني ويتامين D در عفونت لازم باشد. ابتدا تصور مي شد كه افراي كه در مناطق با مواجهه ضعيف آفتاب زندگي مي كنند تحت تاثير آن قرار مي گيرند اما اکنون شواهدی مبنی بر این وجود دارد كه كمبود ويتامين D حتي در كشورهاي گرمسيري فراوان است. مادران و شيرخوارانشان نيز شديداً دچار كمبود ويتامين يافت شده اند . بنابر اين شايد كودكان بررسي شده در مطالعه از قبل كمبود ويتامين داشته اند و دوزهاي ما بيش از آن كم بوده اند كه بتوانند تاثير گذار باشند. با اندازه گيري سطح ويتامين D مي توان از اين امر جلوگيري كرد. اما به دليل محدوديتهاي مالي اين سطوح نتوانستند بررسي شوند از اينرو نتوانستيم تاثير درماني را به صورت جداگانه براي افراد داراي ويتامين D كافي و داراي كمبود ويتامين D طبقه بندي كنيم . نتوانستيم همچگونه آزموني را بيايم كه نقش درماني مكمل روزانه ويتامين D را در پنوموني شديد ارزيايي كرده باشد. تا كنون تنها يك آزمون نقش ويتامين D را در پنوموني شديد بررسي كرده است كه در آن ۴۵۳ كودك مطالعه شده اند كه از آن ميان ۲۲۴ كودك دوز واحد شامل 1000 واحد ويتامين D خوراكي را دريافت كرده اند و ۲۲۹ كودك پلاسبو دريافت كرده اند . تفاوت معناداري در مدت

ریکاری از پنومونی شدید مشاهده نشد اما عود در گروه مکمل ویتامین D طی ۹۰ روز بعد از ارائه مکمل کمتر بود.

ما نتیجه گیری می کنیم که ارائه مکمل کوتاه مدت ویتامین D به صورت خوراکی برای مدت ۵ روز در پنومونی شدید برای کودکان زیر ۵ سال تأثیر مفیدی روی برطرف شدن پنومونی شدید ندارد. اما لازم است مطالعات بیشتری با دوزهای بالاتر ویتامین D و مدت طولانی تر ارائه مکمل و پیگیری تکمیلی انجام شود تا نقش درمانی و همچنین پروفیلاکتیک ویتامین را برای پنومونی کودک نشان دهد برآورد ویتامین D باید انجام شود و پاسخ کودکان با ویتامین D کافی و کمبود ویتامین D تفکیک شود.

در مطالعه دیگری شرکت کنندگانی که تشخیص برونشیت یا پنومونی داشتند (50 یا n=55) و همچنین افراد شاهد بدون علائم تنفسی در (n=92) بیمارستان دانشگاه سلطنتی، ساسکاتون، ساسکاچون، کانادا از نوامبر جذب شدند. سطوح $25(OH)d$ در سرم بیماران اندازه گیری شد. سطح میانگین ویتامین D افراد با عفونت تنفسی تحتانی پذیرش شده در واحد مراقبتهای خاص $49 \pm 24 \text{ nmol/L}$ به صورت معناداری کمتر از افراد شاهد ($83 \pm 30 \text{ nmol/L}$) و کودکان بستری در بخش عمومی کودکان ($87 \pm 39 \text{ nmol/L}$) بود. تفاوتی در سطوح ویتامین D بین کل گروه عفونت تنفسی تحتانی و گروه شاهد دیده نشد؛ اما کودکان پذیرش شده در واحد مراقبتهای ویژه کودکان که کمبود ویتامین D داشتند به صورت معناداری بیشتر بودند این یافته ها نشان می دهند که خواص تنظیم کننده ایمنی ویتامین می تواند روی شدت بیماری تأثیر بگذارد.

میزان بروز عفونت تنفسی تحتانی طی زمستان بالاتر است و این نشان می دهد که عوامل فصلی بر رخداد این شرایط تأثیر گذارند. اگر چه فصلی بودن به ازدحام جمعیت نسبت داده شده است، اخیراً مطرح شده است که افت سطوح ویتامین سرم در زمستان در نتیجه کاهش مواجهه با اشعه ماورابنفش می تواند فرد را مستعد ابتلا کند.

این نتایج با مشاهده نرخ بالاتر عفونت تنفسی تحتانی در کودکان دچار راشیتیزم ناشی از کمبود ویتامین D تأیید شده است. تا آنجا که می دانیم تنها یک مطالعه وجود دارد که نشان داده است هیچگونه رابطه ای بین وضعیت ویتامین D و بستری شدن برای برونشیت در کودکان وجود ندارد. این نتایج با گزارشهای انتشار یافته از سایر مکانهای جغرافیایی ناهمبستگی هستند.

شرکت کنندگان در بیمارستان دانشگاه سلطنتی ساسکاتون، ساسکاچوان، کانادا از نوامبر جذب شدند. شرکت کنندگان در مطالعه شامل تمام بیماران کمتر از ۵ سال در بیمارستان دانشگاه سلطنتی بودند که تشخیص برونشیت یا پنومونی داشتند. برای این مطالعه تعاریف پنومونی و برونشیت براساس معیارهای توصیه شده توسط کارشناسان کانادایی بود. به طور خلاصه پنومونی به عنوان درجه حرارت بیشتر 38°C و کدورت در رادیوگرافی قفسه سینه که به صورت مستقل توسط دو پزشک تفسیر شده بود و تا کی پنهان بود. کودکان زیر دو سال، برونشیت به عنوان عدم وجود کدورت گرافی قفسه سینه و خس خس توصیف گشت. در صورتی که شرایط قبلی داشتند که علائم تنفسی را بهتر می توانست توضیح داد کنار گذاشته شدند.

جمعیت شاهد شامل کودکان کمتر از ۵ سال بدون علائم تنفسی بودند که در واحدهای سرپایی، اورژانسی یا بیماران بستری بیمارستان دانشگاه سلطنتی پذیرفته شده بودند. تنها کودکانی که تست خون به عنوان بخشی از مراقبت روتین آنها در نظر گرفته شده بود برای مشارکت مجاز دانسته شدند. پروتکل مطالعه توسط هیأت اخلاقیات تحقیق زیست پزشکی دانشگاه ساسکواچوان تأیید شد و مطابق با قانون حفاظت اطلاعات بهداشتی

ساسکاچوان انجام شد. والدین می توانستند از تکمیل بخش پرسشنامه در مطالعه خودداری کرده اما با مشارکت در سایر بخشهای مطالعه موافقت کنند. کودکان شیرخوار به درخواست هیأت اخلاقیات تحقیق از مطالعه کنار گذاشته شدند.

پرستار تحقیق یا پزشک جذب کننده افراد مورد مطالعه تاریخ ثبت نام، سن و تشخیص مربوطه را از روی پرونده های بهداشتی به فرم اطلاعات شرکت کننده منتقل کرد. در زمان ثبت نام از مراقبت کنندگان کودکان خواسته شد یک پرسشنامه را تکمیل کنند که مشخصات جمعیت شناسی و وجود ریسک فاکتور تأیید شده ALRI مثل مواجهه با دود سیگار، قومیت، بیماری قلبی مادرزادی، سندرم های ژنتیکی، جایگاه اجتماعی - اقتصادی پایین، سابقه استفاده از شیر مادر وضعیت واکسیناسیون، حضور در مهد کودک و زایمان زود هنگام را گزارش کرد. از آنجا که قومیت سرخپوست یک ریسک فاکتور تأیید شده برای ALRI است، قومیت همانطور که قبلاً توسط ماری و همکاران توصیف شده است گروه بندی شد 100% سرخپوست، 50% سرخپوست، 100% قفقازی و سایر موارد. نسبت افراد خانوار به تعداد اتاق خوابها به عنوان یک شاخص جایگاه اقتصادی - اجتماعی محاسبه و استفاده شد. یک بیماری قلبی عمده به عنوان بیماری تعریف شد که نیازمند دارو یا جراح است. زایمان زود هنگام به عنوان آبستنی زیر ۳۶ هفته تعریف شد. دادن شیر مادر به میزان کافی به عنوان استفاده از شیرمادر برای حداقل ۶ ماه تعریف شد. وضعیت واکسیناسیون ناقص به عنوان عدم رعایت جدول زمانی واکسیناسیون یا عدم واکسیناسیون در کودکان بالای ۲ ماه تعریف شد. نمونه خون از یک ورید محیطی جمع آوری شدند و سرم با سانتریفوژ جداسازی شده و سپس در 20°C نگهداری شد. زمانبندی جمع آوری نمونه خون در جریان بیماری از بیماری به بیمار دیگر تفاوت داشت. اما با توجه به اینکه ویتامین D نیمه عمر بین ۴ تا ۸ هفته دارد، ناهماهنگی در زمانبندی تأثیری روی سطح میانگین ویتامین نمی گذارد. نمونه ها در پایان دوره ثبت نام (می ۲۰۰۸) با استفاده از EIA شرکت سیستم تشخیص ایمنی، مسئولیت محدود، مونترال، کبک، کانادا) مطابق با دستورالعملهای تولیدکننده سنجش شد. اطلاعات موجود از DEQAS (چارچوب سنجش کیفیت بیرونی ویتامین D) نشان می دهد که یکی از دو روش متداولتر بکار رفته برای اندازه گیری سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D [25(OH)D] است. مطالعات تضمین کیفیت انجام شده در آزمایشگاه تأیید کرد که رابطه میان غلظتهای سرمی 25(OH)D بدست آمده از EIA همبستگی مثبت معناداری با 25(OH)D اندازه گیری شده توسط (HPLC) دارد. EIA هم ویتامین D2 (75%) و هم ویتامین D3 (100%) را اندازه گیری می کند و ضرایب درون آزمونی و بین آزمونی به ترتیب >8%، >10% دارد. سه نمونه کنترل کیفیت روی هر پلیت سنجش گنجانده شدند. تمام داده ها و نمونه های بیولوژیک طی یک دوره ۶ ماه جمع آوری شدند و برای اهداف این مطالعه به کار گرفته شدند. سطح معنای آماری ۰/۰۵ و فاصله اطمینان ۹۵% تعیین شد.

در پایان دوره مطالعه ۶ ماهه ۱۹۷ کودک برای مشارکت جذب شدند. گروه مطالعه شامل ۱۰۵ کودک دارای ALRI و ۹۲ کودک شاهد بود. از میان کودکان مبتلا به ALRI دو کودک ثبت نام نشدند؛ در یک مورد موافقت حاصل نشد در مورد دیگر نتوانستیم با سرپرست قانونی کودک تماس بگیریم از میان ۱۹۷ کودک ثبت نام شده، حجم کافی از سرم برای ۲۲ شرکت کننده موجود نبود، پرسشنامه برای ۸ مورد وجود نداشت. پنجاه و پنج نفر ۲۸% افراد مورد مطالعه از گروه ALRI بیرونشیلویت داشتند و ۵۰ نفر ۲۵% پنومونی داشتند. شانزده مورد از آنها (۵۰%) بیماری شدیدی داشتند به گونه ای که ونتیلیسیون و بستری در بخش مراقبتهای

ویژه لازم بود. از میان شاهد ها، ۵۰ نفر از بخش عمومی اطفال ثبت نام شدند، ۳۰ نفر از اورژانس و ۱۲ نفر از دیارتمان سرپایی. اکثریت عمده تشخیص ها یا شکایات شرکت کنندگان در گروه شاهد شامل اینها بود. گاستروانتریت (n=16,8%)، پیلونفریت (n=15,7/5%)، رویداد مرگبار (n=15,2/5%) زردی (n=5,2/5%) تب با علت نامعلوم (n=5,2/5%) نوزادی که از مادر مبتلا به هیپاتیت C دنیا آمده بود (n=4,2%) و تروما (n=3,1/5%) بیمار باقیمانده تشخیص یا شکایاتی داشتند که به صورت جداگانه شامل کمتر از دو مورد می شدند. گروه ALRI و شاهد از نظر جنس 58% در برابر 59% و از نظر سن در هنگام ثبت نام $13/8 \pm 15/2$ و $13/4 \pm 13/8$ ماه بودند که از نظر آماری معنی دار نبود. افراد مورد مطالعه با احتمال بیشتری سرخپوست تبار (نسبت احتمال (OR)=4/8, P=0/001) و دارای نسبت افراد به اتاق خواب بالا (OR=2/1, P=0/002) و دارای فرد سیگاری در خانواده (OR=2/1, P=0/002) ساکن شمال ساسکاچوان (OR=3/6, P=0/001) و دارای وضعیت واکسیناسیون کامل (OR=1/9, P=0/04) بودند. تفاوتی برای سایر ریسک فاکتورها شامل بیماری قلبی مادرزادی، حضور در مهدکودک، زایمان زودرس و سابقه استقاده کمتر از ۶ ماه شیر مادر یافت نشد.

سطوح میانگین D(OH)25 بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت (83 ± 30 در برابر 81 ± 39 نانومول بر لیتر، P=0/71). به علاوه تفاوت معنادار از نظر آماری در سطوح D(OH)25 بین برونشیولیت و شاهد 87 ± 44 nmol/L در برابر 83 ± 30 nmol/L یا (P=0/62) یا شاهد و پنومونی (83 ± 30 nmol/L) در برابر 76 ± 34 nmol/L (P=0/19) یافت نشد. هیچگونه تفاوتی برای ALRI در برابر شاهد ها مشاهده نشد. اما در گروه پنومونی ۳۰% افراد دارای سطح D(OH)25 50 nmol/L > بودند و این میزان در شاهد ها ۱۶% بود (P=0/07) از آنجا که تحلیل تک متغیری یک نتیجه نزدیک معنادار را نشان داد، رگرسیون لجستیک چندمتغیری انجام شد. نسبت احتمالی برای کمبود ویتامین D (50 nmol/L >) در میان افراد مورد مطالعه که پنومونی داشتند بعد از کنترل از نظر سن، جنس، قومیت، نسبت افراد به تعداد اتاق خواب، سکونت در شمال شهر، مواجهه با دود سیگار، سابقه تغذیه با شیر مادر و وضعیت واکسیناسیون غیر معنادار باقی ماند. سطوح برای افراد مورد مطالعه با بیماری شدید نیازمند پذیرش در واحد مراقبتهای ویژه به صورت معناداری با شاهد ها و آنهایی که در بخش عمومی اطفال پذیرش شدند تفاوت داشت. سطح D(OH)25 و تولد زودرس هر دو از نظر آماری معنادار باقی ماندند. به علاوه سطوح D(OH)25 پایین در سرم بعد از کنترل از نظر تولد زودرس همچنان یک ریسک فاکتور پذیرش در بخش مراقبت های ویژه باقی ماند.

مطبقی است بگوئیم که یک رابطه بالقوه میان عدم کفایت ویتامین و بیماری تنفسی وجود دارد. برای تعریف بهتر نقش ویتامین در یک مطالعه بالینی آینده نگر سطوح ویتامین سرم را در میان کودکان بستری شده با برونشیولیت و پنومونی (با یک گروه از کودکان بدون علائم بخش بالا یا پایین دستگاه تنفس انجام دادیم. تا آنجا که ما اطلاع داریم. این مطالعه بزرگترین مطالعه در آمریکای شمالی است که به این مسأله رسیدگی می کند و اولین مطالعه ای است که نقش عدم کفایت ویتامینی در پنومونی دوره کودکی را بررسی می کند.

علاوه بر سطوح سرمی، ویژگیهای جمعیت شناسی و ریسک فاکتورهای شناخته شده بررسی شدند. تحلیل تک متغیری رابطه میان ریسک فاکتورهای شناخته شده را تأیید کرد. افزایش ریسک در میان افراد سرخپوست قبلاً گزارش شده است. در میان شیرخواران، نوجوانان و بزرگسالان، قومیت با افزایش ملانین پوست (آمریکایی افریقایی تبار، سرخپوست، آسیایی) منتهی به نرخ بالاتر کمبود ویتامین می شود. با توجه به نقش شناخته

شده ویتامین در تنظیم سیستم ایمنی، مطرح شده است که کمبود ویتامین می تواند در اپیدمی از جمله سل، در میان سرخپوستان نقش داشته باشد.

سطوح ویتامین D در میان گروه شاهد و گروه مرکب برونشیت و پنومونی مقایسه شد و هیچگونه تفاوت آماری در میانگین گروهها وجود نداشت. ولی زیر گروه پنومونی ویتامین D پایین تری نشان داد و نسبت بالاتری از شرکت کنندگان در آن کمبود ویتامین D را داشتند. اما وقتی از نظر سن، قومیت و سایر متغیرها در تحلیل چند متغیر کنترل انجام شد، تفاوت از نظر آماری معنادار نبود. این یافته ها در تعارض با یافته های بدست آمده از مطالعات مربوط به سایر کشورها هستند اما یافته های یک مطالعه اخیر در آمریکای شمالی که روی کودکان مبتلا به ALRI انجام شد را تأیید می کنند. اگر چه روه و همکاران تفاوتی را در سطوح ویتامین بین گروهها شناسایی نکردند تحلیل ژنتیکی نشان داد که نسبت بالاتری از افراد دچار ALRI پلی مورفیسم گیرنده ویتامین D همراه با کاهش بیان گیرنده را دارند

مقایسه سایر ریسک فاکتورهای جمعیت شناسی و ALRI بین واحد مراقبتهای ویژه کودکان و بیماران ALRI در بخش عمومی نشان داد که تولد زودرس تنها عامل معنادار از نظر آماری بود. از آنجا که تولد زودرس می تواند منتهی به کاهش سطوح ویتامین D در سطوح هنگام تولد و سطوح پایین تر در طی دوران کودکی شود، در گروه مطالعه ما پیوند میان ویتامین D ($50\text{nmol/L} >$) و سابقه تولد زودرس مورد پژوهش قرار گرفت. به علاوه کمبود ویتامین بعد از گنجاندن تولد زودرس در یک مدل رگرسیون لجستیک چندمتغیر معنادار باقی ماند. این یافته ها نشان می دهد که کمبود ویتامین D ALRI خفیف – متوسط در پیوند نیست بلکه با بیماری شدیدتر در پیوند است. این نتایج می توانند توضیحی برای ناهماهنگی ارائه دهند که در آن روت و همکاران هیچگونه رابطه ای میان سطوح ساب کلینیکال ویتامین و برونشیت بدون عارضه نیافتند در حالی که والیس و همکاران اینگونه مشاهده کردند که ویتامین D با ALRI شدید در پیوند بود. به علاوه یک مطالعه اخیر در بزرگسالان نیز هیچگونه رابطه ای را میان وضعیت ویتامین و عفونت بخش فوقانی دستگاه تنفسی نشان نداد. شدت بیماری در این گروههای مطالعه تا حدی می تواند تفاوت دریافته ها را توضیح دهند. تحلیل زیر گروهی ما روی ALRI در کودکان پذیرش شده در واحد مراقبتهای ویژه کودکان نشان داد که کمبود ویتامین D می تواند یک فرم شدیدتر ALRI باشد این تأیید کننده نتایج ارائه شده توسط والیس و همکاران است. ویتامین D بر فعالیت ضد میکروبی، تنظیم هومئوستاز کلسیم و فسفر و با عمل روی نفوسیتها، نوتروفیلها، ماکروفاژها و سلولهای اپی تلیال تنفسی از طریق رسپتورهای ویتامین تأثیر می گذارد. به علاوه فعالیت رسپتور شبیه TOLL-4 (TLR) که مسئول راه اندازی پاسخ ایمنی از طریق الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن است توسط ویتامین تنظیم می شود. همچنین ویتامین D سیستم ایمنی ذاتی را از طریق بیان وابسته به رسپتور ویتامین پپتیدهای آنتی میکروبیال و تنظیم سیگنال دهی TLR تحریک می کنند.

اگر چه این بزرگترین مطالعه بالینی است که در مورد نقش ویتامین D در ALRI کودکان پژوهش می کند، اندازه نمونه قدرت نهایی مطالعه را محدود می کند. مثلاً مطالعه قدرت تشخیص تفاوت 0nmol/L بین گروهها براساس یک انحراف معیار 15nmol/L را داشت. متأسفانه برای بعضی گروهها انحراف معیار بین $30,40\text{nmol/L}$ مشاهده شد. همچنین علیرغم اینکه تفاوت معناداری در سطوح $25(\text{OH})\text{D}$ درمقایسه با گروه عمومی یافت شد، اندازه نمونه گروه واحد مراقبتهای ویژه کوچک بود. بنابراین یک مطالعه بزرگتر با تعداد بیشتری از بیماران ALRI شدید لازم است تا یافته های حاضر و این احتمال که سطوح پایین ویتامین D فرد را

مستعد بیماری شدیدتر می کنند تأیید شود. يك محدودیت دیگر این مطالعه اتکای آن روی تفاوت در غلظتهای ویتامین D در میان گروهها به منظور رسیدگی به این مسأله است که آیا ویتامین D نقشی ایفا می کند یا نه.

اهداف

الف-اهداف اصلی طرح (General Objectives)

تعیین رابطه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با برونشیولیت حاد در کودکان

ب-اهداف فرعی طرح (Specific Objectives)

۱-تعیین میزان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران مبتلا به برونشیولیت حاد (گروه مورد)

۲- تعیین میزان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در کودکان سالم (گروه شاهد)

۳- مقایسه موارد فوق

ج-اهداف کاربردی (Applied Objectives)

۱-شناسائی وضعیت سطح سرمی ویتامین در برونشیولیت حاد

۲-در صورت وجود ارتباط اقدامات مداخله ای و درمانی

د-فرضیه ها (Hypothesis) یا سوال های پژوهش:

۱- سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بطور معنی داری در برونشیولیت حاد کمتر از گروه شاهد میباشد.

مواد و روش ها:

جامعه مورد مطالعه: شیر خواران ۱-۲۴ ماه مبتلا به برونشیت حاد

روش نمونه گیری: نمونه گیری پی پی تا اتمام حجم مورد نظر

نوع مطالعه: موردی - شاهدی

حجم نمونه: تعداد ۵۷ کودک مبتلا به برونشیت حاد (گروه مورد) و ۵۷ کودک سالم (گروه شاهد)

فرمول حجم نمونه:

Mean 0=29.1 nmol/L, SD=9.4 (Ref: 6)

Mean 1=39.1 nmol/L, SD=17.2

$1 - \alpha = 99\%, 1 - \beta = 90\%$

d=10

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{d^2} = \frac{14.9 \times (17.2^2 + 9.4^2)}{(39.1 - 29.1)^2} = 57$$

در هر گروه ۵۷ نفر وارد مطالعه شدند.

روش کار:

در این مطالعه موردی-شاهدی تعداد ۵۷ شیرخوار و کودک ۲۴ ماهه با تشخیص برونشیت حاد با ۵۷ کودک سالم (گروه مورد) از نظر سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د در بیمارستان کودکان قدس قزوین (ایران) در سال ۱۳۹۰ مورد مقایسه قرار گرفتند. کودکانی که به عنوان برونشیت حاد تلقی شدند که دچار اولین حمله ویزینگ (first-time episode of wheezing) نباشند عفونت ویروال دستگاه تنفسی فوقانی شده و قبلاً سه ساله بوده و سنین کمتر از ۲۴ ماهه داشته باشند (۶-۸ و ۳-۵). بر این اساس و بر اساس پروتکل مطالعه هر گروه مورد عبارت بود از (Inclusion criteria): ۱- سن ۱-۲۴ ماه ۲- مبتلا به اولین حمله ویزینگ ۳- مدت بیماری کمتر از ۲ هفته ۴- وجود شواهد عفونت ویروسی (یمنه کوریزا، سرفه، تب) ۵- وجود ویزینگ و یا کراکل ۶- افزایش کارکرد تنفسی (respiratory effort) تا کی پنه و رترکسیون بین دنده ای و باز شدن پره هابی بینی (تا کی پنه به تعداد تنفس ۶۰ در دقیقه یا بیشتر برای سن کمتر از ۱ ماه، ۲۰ تنفس در دقیقه یا

بیشتر به رای س-ن ۱۲-۲۴ ماه و در دقیقه ۱-۲ بیشتر تر به رای س-ن ۲۴-۳۶ ماه اط-لاق گردید (د ۷-فقه-دان کونسالییشن در CXR (۸-۶ و ۳). بیمار از نظر شدت بیماری به گروه خفیف متوسط و شدید تقسیم شد. دندمعی-ارخفی-عبد-ارت به-ود از وج-ود هوش-یای کام-ل به-یاقی ماند-منص-رف تغذیه ای-یش از ۵۰٪ معمول-دیس ترس خفیف ساچورا سیون اکسیژن شریانی مساوی و یا بیش از ۹۴٪ high risk patient نبودن بیمار و سن بیش از ۶ هفته. معیار متوسط عبارت بود از: لتارژیک و خسته بودن، کاهش میزان تغذیه شیرخوار به کمتر از ۵۰٪، دیس ترس شدید و کم آبی-پاچورا سیون اکسیژن شریانی Sao2 کمتر از ۹۴٪ و high risk patient. در نوع شدید علاوه بر علائم ذکر شقلمی نیاز به اکسیژن افزایش یافته، کودک خسته بوده، رتانسیون CO2 وجود داشته و حملات ایپنه هم مشاهده میشود (۱).

کودکان با شرایط زیر از مطالعه حذف شدند (Exclusion criteria): ۱- ابتلا به بیش از یک بار ویزینگ ۲- سابقه وجود اسم و الرژی در بیمار و خانواده ۳- وجود سایر بیماریهای همراه و زمینه ای مانند اسهال، بیماری مادرزادی قلبی، سوء تغذیه، پنومونی، نارسی، کم وزنی و سایر موارد. گروه شاهد از کودکان سالمی که به علت واکسیناسیون به مرکز بهداشت بیمارستان مراجعه مینمودند و یا به علت بیماریهای الکتیو جراحی مانند هرنی اینگوینال و هیدروسل در بخش جراحی بستری بودند به روش group matching انتخاب گردیدند. هر دو گروه ساکن قزوین بوده و واکسیناسیون آنها کامل بود. کودکان تحت مراقبت مرکز بهداشت بودند. دو گروه از نظر جنس، سن، وزن، قد، دورسر، تغذیه کافی از شیر مادر (حداقل به مدت ۶ ماه)، وضع اجتماعی و اقتصادی (نسبت تعداد افراد در خانواده به اطاق خواب به عنوان معیار وضع اقتصادی و اجتماعی بکار گرفته میشود (۷ و ۹)، متوسط درآمد بعد خانوار، استفاده از مهد کودک و تماس با افراد سیگاری همسان گردیدند. بعد از تصویب طرح توسط کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه در ابتدا موضوع طرح برای والدین تشریح گردید. بعد از موافقت والدین مبنی بر شرکت فرزندشان در طرح رضایت نامه کتبی گرفته شد. بعد از گرفتن رضایت نامه کتبی از والدین ۳۰ سی خون جهت اندازه گیری ۲۵ هیدروکس ویتامین D سرم از کودکان گرفته شد. بعد از سانتریفوژ کردن نمونه ها سرم جدا شده و در ۲۰-درجه تا انجام آزمایش نگه داری شد. آزمایش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم به روش الیزا با کیت EUROIMMUN ساخت کمپانی Medizische Labordiagnostika AG کشور آلمان با شماره EQ 6411-9601 اندازه گیری شد. کودکان بسته به سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به ۴ گروه کمتر از ۵ (very severe vitamin D deficiency)، بین ۵-۱۰ (severe vitamin D deficiency)، ۲۰-۳۰ (suboptimal Vitamin D provision)، ۳۰-۵۰ (optimal Vitamin D level) و ۷۰-۵۰ ng/mL (upper normal) تقسیم شدند (۱۰). آزمایشات در آزمایشگاه پارس قزوین انجام گردید. نتایج در قالب جداول آماری نمودار و شاخص های عددی ارائه گردید. برای آنالیز داده ها از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ و آزمون های Chi-square test، Mann-Whitney U test، T-Test استفاده شد. سطح معنی داری ۵ درصد در نظر گرفته شد.

جدول متغیرها:

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
برونشیت حاد		*			*		بر اساس کریتریای Canadian expert consensus برونشیت حاد به عفونت دستگاه تنفسی تحتانی گفته میشود که داری شرایط ذیل باشد ۱- مدت بیماری کمتر از ۲ هفته ۲- وجود شواهد عفونت ویروسی (رینوره کوریزا سرفه یا تب) ۳- وجود ویزینگ و یا کراکل ۴- افزایش کارکرد تنفسی (respiratory effort) شامل تاکی پنه و رترکسیون بین دنده ای (تا کی پنه یعنی تعداد تنفس ۶۰ در دقیقه یا بیشتر برای سن کمتر از ۲ ماه، ۵۰ تنفس در دقیقه یا بیشتر برای سن ۲-۳ ماه و ۴۰ در دقیقه یا بیشتر برای سن ۳-۴ ماه) ۴- فقدان کونسلیدیشن در CXR	علائم بالینی و رادیوگرافی ریه
۲۵ هیدروکسی ویتامین د	*		*				ویتامین D یک secosteroid hormone است که عمدتاً در پوست بدن با اشعه اولترایوله ساخته میشود. ویتامین د به دو صورت د۲ و د۳ وجود دارد. هر دو نوع ویتامین در کبد به ۲۵ هیدروکسی ویتامین د تبدیل میگردند. ۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم برای تعیین وضعیت ویتامین د در بدن اندازه گیری میشود	nmol/L
سن	زمینه ای		*				سن تقویمی	شناسنامه
جنس	زمینه ای				*		بر اساس پسر و دختر	ژنیتالیا
بیماریهای زمینه ای با ریسک بالا مانند قلبی ریوی پره ماچوریت و کروموزومی	زمینه ای				*		بر اساس معاینه و انجام اکوکاردیوگرافی سن موقع تولد کمتر از ۳۷ هفته	اکوکاردیوگرافی رادیوگرافی ریه کشت کروموزومی و کارت زایمان

نتایج:

از ۵۷ کودک برونشیت حاد گروه مورد (۳۸/۶۶٪) مذکر و ۱۹ (۳۳/۴٪) مؤنث بودند این میزان در کودکان سالم (گروه شاهد) به ترتیب ۳۶ (۶۳/۱٪) و ۲۱ (۲۶/۹٪) بود ($P=0.845$). سن در ۲ گروه حداقل ۱ ماه حداکثر ۲۴ ماه بود میانگین و اندراف معیار سنین گروه مورد $4/7 \pm 8/1$ و در گروه شاهد $4/7 \pm 8/8$ ماه بود ($P=0.406$). اختلاف معنی داری بین ۲ گروه از نظر جنس، سن، وزن، قد، دور سینه، مدت تغذیه با شیر مادر، بعد خانوار، وضعیت اقتصادی و اجتماعی (نسبت تعداد افراد در خانواده به اطاق خواب)، میزان درآمد، رفتن به مهد کودک و تماس با سیگار خانواده وجود نداشت ($P>0.05$) (جدول ۱). میزان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین در گروه مورد حداقل ۹/۸ و حداکثر ۱۷/۴ میاگانگین و اندراف معیار معیار $9/5 \pm 26$ ng/mL بود. میزان در گروه شاهد به ترتیب $6/5$ و $14/9$ میاگانگین و اندراف $3/3 \pm 23/3$ ng/mL بود. اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د مشاهده گردید ($P=0.112$) (جدول ۲). کودکان مبتلا به برونشیت متوسط بودند میانگین و اندراف معیار ۲۵ هیدروکسی ویتامین د در گروه خفیف 9.4 ± 25.7 و در گروه متوسط 11.8 ± 29.4 بود ($P=0.46$) بدیابترین علائم و نشانه ها در بیماران به ترتیب ویزینگ کوریزا عطسه سرفه تب و ... بود.

بحث:

این مطالعه نشان داد که اختلاف معنی داری بین کودکان مبتلا به برونشیت حاد دو ساله از نظر ۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم وجود ندارد. مطالعات انجام شده در زمینه رابطه ویتامین د با برونشیت حاد محدود میباشد (۱۱-۱۲ و ۵-۷). در مطالعه ای که بر روی ۲۵ کودک ۱-۱۸ ماهه مبتلا به عفونت تنفسی تحتانی و ۲۵ کودک سالم به عنوان کنترل نشان داده است که سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د در گروه مورد بطور معنی داری کمتر از گروه کنترل میباشد. این نویسندگان پیشنهاد کرده اند که بایستی مداخله درمانی با ویتامین د انجام شود تا مشخص گردد آیا تجویز ویتامین د میتواند منجر به کاهش شیوع و تسریع بهبودی عفونت تنفسی تحتانی گردد (۵). در مطالعه Karatekin و همکاران که بر روی ۲۵ نوزاد مبتلا به عفونت تنفسی تحتانی و ۱۵ نوزاد سالم انجام گشته است نشان داده که نوزادان مبتلا به کمبود ویتامین د سوب کلینیکال (subclinical vitamin D deficiency) بیشتر به عفونت تنفسی تحتانی مبتلا میشوند (۱۱). در مطالعه دیگری که بر روی ۵۵ و ۵۰ کودک مبتلا به برونشیت و پنومونی و ۹۲ کودک سالم انجام شده است نشان داد که تفاوت معنی داری بین کل بیماران و گروه کنترل از نظر سطح سرمی ویتامین د وجود نداشته ولی سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین د در بیماران که در PICU بستری بودند کمتر از بیماران بستری در بخش اطفال و گروه کنترل بوده است. این نویسندگان بیان میدارند که کمبود ویتامین باعث تشدید عفونت تنفسی تحتانی میشود (۷). در مطالعه دیگری نقش کمبود ویتامین د در ابتلا به عفونت شدید تنفسی تحتانی در ۴ ماه اول زندگی در شیرخواران هندی مورد تایید قرار گرفته است (۱۲). در مطالعه Roth و همکاران که بر روی ۶۴ کودک مبتلا به برونشیت حاد و ۶۵ کودک سالم ۱-۲۵ ماهه انجام گردیده نشان داده شده است که اختلاف معنی داری بین ۲ گروه از نظر ۲۵ هیدروکسی ویتامین سرم وجود نداشته است. این نویسندگان بیان میکنند که کمبود ویتامین د ریسک فاکتوری برای ابتلا به عفونت تنفسی تحتانی در کودکان به حساب نمی آید (۶). نتایج مطالعه ما مطابقت با یافته های مطالعه Roth و همکاران دارد. علت تناقض در یافته ها در مطالعات مختلف میتواند به عواملی همچون اپیدمیولوژی عفونت تنفسی تحتانی در نقاط مختلف جهان (ویرال، باکتریال)، شدت بیماری (خفیف متوسط و شدید)، زمان نمونه گیری ویتامین د، حجم نمونه، مصرف ویتامین ساپلمنت، روش اندازه گیری ۲۵ هیدروکسی ویتامین د (الیزا و RIA و...) و سطح تعریف شده برای کمبود ویتامین د بستگی داشته باشد. با توجه به اینکه پنومونی های باکتریال بیشتر در کشورهای در حال توسعه و عفونت های تنفسی تحتانی ویرال در کشورهای تکامل یافته دیده میشود (۲). لذا به نظر میرسد که نقش پیشگیرانه و درمانی ویتامین د در این کشورها متفاوت باشد. در مطالعات مختلفی به نقش انتی باکتریال متابولیت فعال ویتامین د و اثر آن بر روی T helper cell (Th)-2 responses در کاهش ابتلا به عفونت های باکتریال (۹) و عدم تاثیر آن در عفونت های ویرال مانند RSV اشاره شده است (۱۳-۱۴). اگرچه در مطالعه ما اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی

ویتامین د وجود نداشت ولی میانگین ویتامین د در هر دو گروه کمتر از ۳۰ ng/mL بود. علت پایین بودن ویتامین د احتمالا مربوط به شیوع بالای کمبود ویتامین د در جامعه ایرانی است. مطالعه Neyestani و همکاران بر روی ۱۱۱۱ کودک ۹-۱۲ ساله مدارس ابتدائی در شهر تهران در سال ۲۰۰۸ نشان داده است که ۸۶٪ کودکان کمبود ویتامین د (vitamin D deficiency) و ۳۸/۳٪ کمبود شدید ویتامین د داشته اند (severely deficient) (۱۵). در مطالعات دیگری در اصفهان (مرکز ایران) شیوع کمبود ویتامین د در کودکان ۶-۷ ساله و نوجوانان ۱۴-۱۸ ساله به ترتیب ۲۳٪ و ۴۶/۲٪ گزارش شده است (۱۶-۱۷). با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه میتوان این نتیجه را گرفت که کمبود ویتامین د نقشی در ایجاد برونشیت حاد ندارد.

منابع:

- 1-Beattie A. Bronchiolitis in : Cameron P, jelink G, Everitt. I, Browne J. Text book of paediatric emergency medicine, Churchill livingstone, London 2006,P;154-157
- 2-Watts KD,Goodman DM. Wheezing in infants: bronchiolitis in: Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics, Phila, Saunders 2007: 1773-1777
- 3-Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. Med J Aust. 2004 Apr 19;180(8):399-404.
- 4- Guillot X, Semeranao L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation .Joint Bone Spine, 2010,77(6) : 552-557
- 5-Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh, Acta Paediatr. 2010 ;99(3):389-93
- 6-Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood,Eur J Clin Nutr, 2009 ;63(2):297-9
- 7-McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. Pediatr Pulmonol. 2009 Oct;44(10):981-8
- 8-American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis : Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006, 118(4);pp. 1774 -1793
- 9- Schluter P, Carter S, Kokaua J. Indices and perception of crowding in Pacific households domicile within Auckland, New Zealand: findings from the Pacific Islands Families Study. N Z Med J 2007;120:U2393.
- 10-Hollick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med,2007;357:266-281
- 11-Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balci H, Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. Eur J Clin Nutr. 2009 ;63(4):473-7.
- 12- Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. Eur J Clin Nutr. 2004 ;58(4):563-7.
- 13-Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JM et al. Local interferon-gamma levels during respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection are associated with disease severity. J Infect Dis 2001,184: 355–358.
- 14-Rausch-Fan X, Leutmezer F, Willheim M, Spittler A, Bohle B, Ebner C

et al. Regulation of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells and allergen-specific Th cell clones by 1-alpha-25-dihydroxyvitamin D3. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128: 33–41.

15-Neyestani TR, Hajifaraji M, Omidvar N, Eshraghian MR, Shariatzadeh N, Kalayi A, Gharavi A, Khalaji N, Haidari H, Zowghi T, Nikooyeh B. High prevalence of vitamin D deficiency in school-age children in Tehran, 2008: a red alert. *Public Health Nutr.* 2011, 28:1-7

16- Ardestani PM, Salek M, Keshteli AH, Nejadnik H, Amini M, Hosseini SM, Rafati H, Kelishadi R, Hashemipour M. Vitamin D status of 6- to 7-year-old children living in Isfahan, Iran. *Endokrynol Pol.* 2010; 61(4):377-82.

17-Moussavi M, Heidarpour R, Aminorroaya A, Pournaghshband Z, Amini M. Prevalence of vitamin D deficiency in Isfahani high school students in 2004. *Horm Res.* 2005;64(3):144-8.

فرم پرسشنامه رابطه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با برونشیت حاد در کودکان
در سال ۱۳۹۰

گروه مورد (بیماران مبتلا به برونشیت)

نام و نام خانوادگی: شماره پرونده: تاریخ بستری:
سن به ماه: جنس: وزن به کیلو گرم: قد به سانتیمتر:
دور سر به سانتیمتر: میزان درجه حرارت به سانتیگراد:
مدت تغذیه با شیر مادر به ماه: رفتن به مهد کودک: بلی: خیر:
تماس با افراد سیگاری: بلی: خیر: تعداد اطفال خانواده: تعداد اطفال خواب: متوسط در
آمد:
محل بستری: بخش ICU

مدت بیماری:
علائم: تب: کوریزا: عطسه: سرفه: کاهش اشتها: بیقراری: اختلال هوشیاری: لتارژیک و خسته
کم آبی: دیسپنه: سیانوز: اینه: تاکی پنه: رترکسیون بین دنده ای: هیپوکسی: هیپرکاپنی:
ویزینگ: کراکل
کودک: هوشیار: لتارژیک و خسته:
میزان مصرف تغذیه در زمان بیماری: بیش از ۵۰٪ معمول مصرفی کمتر از ۵۰٪ معمول
مصرفی: کم آبی: دارد ندارد سیانوز: دارد ندارد

بیماریهای زمینه ای:

- ۱- بیماری قلبی: نوع:
- ۲- بیماری ریوی: نوع:
- ۳- بیماری کروموزومی: نوع:
- ۴- سابقه پره ماچوریتی (سن موقع تولد کمتر از ۳۶ هفته):

تعداد تنفس در دقیقه: سمع ریه ها: ویزینگ: کراکل:
رتراکسیون بین دنده ای:
ساجوریشن اکسیژن (%): بیش از ۹۴٪ کمتر از ۹۴٪
میزان CO2
CXR:

نوع شدت برونشیت: خفیف متوسط شدید

Serum 25 hydroxy Vitamin D(nmol/L):.....

فرم پرسشنامه رابطه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با برونشیولیت حاد در کودکان
در سال ۱۳۹۰

گروه شاهد

نام و نام خانوادگی: شماره پرونده: تاریخ بستری:
سن به ماه: جنس: وزن به کیلو گرم: قد به سانتیمتر:
دور سر به سانتیمتر: میزان درجه حرارت به سانتیگراد:
مدت تغذیه با شیر مادر به ماه: رفتن به مهد کودک: بلی.....خیر.....
تماس با افراد سیگاری: بلی.....خیر..... تعداد اعضاء خانواده: تعداد اطاق خواب: متوسط در
امد: تعداد خانوار:
محل بستری: بخش نوع بیماری:

بیماریهای زمینه ای :

- ۱- بیماری قلبی: نوع:
- ۲- بیماری ریوی: نوع:
- ۳- بیماری کروموزومی: نوع:
- ۴- سابقه پره ماچوریتی(سن موقع تولد کمتر از ۳۶ هفته).....

Serum 25 hydroxy Vitamin D(nmol/L):.....

فرم رضایت نامه

والدین محترم کودک

اینجانب از شما تقاضا می‌نمایم که اجازه فرمایید کودک شما در این طرح پژوهشی شرکت نماید. لطفاً این متن را با دقت بخوانید و هر سوالی که دارید با اطمینان بپرسید. می‌توانید با افراد دیگر مشاوری داشته باشید. اطلاعاتی که در مورد طرح پژوهشی لازم داشته باشید توسط اینجانب در اختیار شما گذاشته می‌شود. شما مجبور به اخذ یک تصمیم فوری نیستید.

مسئول طرح

پژوهشی

دکتر مرجان عباسی دستیار کودکان

اینجانب پدر/مادر کودک رضایت قلبی خود را مبنی بر شرکت فرزندم در این پژوهش به عنوان سوژه اعلام نموده و موارد ذیل مورد تأیید من می‌باشد:

۱- من مطلع هستم که مجری محترم خانم دکتر مرجان عباسی دستیار کودکان می‌باشد و مجری متن اجازه پژوهش را (با امضای معاون پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین) به من نشان دادند.

۲- من مطلع هستم که هدف این تحقیق تعیین رابطه سطح سرمی هیدروکسی ویتامین D با برونشیت حاد در کودکان می‌باشد و مجری روش انجام و نحوه انتخاب کودک من را به عنوان سوژه در این پژوهش به من توضیح دادند.

۳- من آدرس و شماره تماس خود را در بیمارستان قدس در اختیار شما گذاشته‌ام که در صورت ایجاد هر سوال یا مشکلی در رابطه با شرکت فرزندم در طرح پژوهشی با ایشان در میان بگذارم.

۴- مجری به اینجانب تفهیم نمود که با راهنمای ایشان اطلاعات مورد نیاز در پرسشنامه تکمیل می‌گردد.

۵- مجری به اینجانب تفهیم نمود برای انجام آزمایش سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بایستی ۳ سی سی خون (معادل ۱/۵ سی سی سرم از کودک گرفته شود و نتیجه به اطلاع رسیده شود).

مجری آیه اینجانب تفهیم نمود که هزینه انجام آزمایش از طریق مجری از محل اعتبار طرح پژوهشی پرداخت می‌گردد.

شش مورد متن رضایت نامه مورد تأیید اینجانب است

امضای پدر/مادر کودک

برگه اطلاع رسانی
(گروه مورد)

عنوان پژوهش: رابطه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با برونشیولیت حاد در کودکان
هدف پژوهش: تعیین رابطه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با برونشیولیت حاد در کودکان

والدین عزیز عوامل متعددی شانس ایجاد بیماری تنفسی در کودکان را افزایش میدهد شناسایی این عوامل برای پیشگیری از عوارض جدی بیماریهای تنفسی تحتانی در کودکان بسیار حائز اهمیت میباشد یکی از این عوامل میتواند کمبود ویتامین D باشد با تاملین مطالعه ما را در زمینه نقش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در ایجاد یکی از بیماریهای شایع تنفسی تحتانی به نام برونشیولیت آگاه میسازد.

زاشما درخواست می گردد که با توجه به ابتلا فرزندان به بیماری برونشیولیت در صورت تمایل به شرکت فرزند خود در این طرح پژوهشی اطلاعات موجود در پرسشنامه را تکمیل فرمایید. لازم است که برای اندازه گیری ۲۵ هیدروکسی ویتامین D لازم است ۳ سی سی خون (معادل ۱/۵ سی سی سرم) کودک شما گرفته شود. بدیهی است که شرکت فرزند شما در این طرح پژوهشی کاملاً داوطلبانه خواهد بود

برای کسب اطلاعات بیشتر می توانید با مجری محترم طرح خانم دکتر مرجان عباسی دستیار کودکان دانشگاه علوم پزشکی قزوین شاغل در بیمارستان کودکان قدس (تلفن ۹-۳۳۴۸۰۷-۳۳۳ تماس حاصل فرمایید).

مهر و امضاء دکتر مرجان عباسی
مجری طرح پژوهشی

برگه اطلاع رسانی
(گروه شاهد)

عنوان پژوهش: رابطه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با برونشلولیت حاد در کودکان
هدف پژوهش: تعیین رابطه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با برونشلولیت حاد در کودکان

والدین عزیز عوامل متعددی شانس ایجاد بیماری تنفسی در کودکان را افزایش میدهد شناسایی این عوامل برای پیشگیری از عوارض جدی بیماریهای تنفسی تحتانی در کودکان بسیار حائز اهمیت میباشد یکی از این عوامل میتواند کمبود ویتامین D باشد با تأیید مطالعه ما را در زمینه نقش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در ایجاد یکی از بیماریهای شایع تنفسی تحتانی به نام برونشلولیت آگاه میسازد.

از شما درخواست می گردد که در صورت تمایل فرزند خود به عنوان شاهد در این طرح پژوهشی اطلاعات موجود در پرسشنامه را تکمیل فرمایید. لازم است که برای اندازه گیری ۲۵ هیدروکسی ویتامین D لازم است ۳ سی سی خون (معادل ۵/۵ سی سی سدر) کودک شما گرفته شود و این نمونه گیتی فقط برای تحقیق رابطه ویتامین D سرم و برونشلولیت میباشد. است که شرکت فرزند شما در این طرح پژوهشی کاملاً داوطلبانه خواهد بود

برای کسب اطلاعات بیشتر می توانید با مجری محترم طرح خانم دکتر مرجان عباسی دستیار کودکان دانشگاه علوم پزشکی قزوین شاغل در بیمارستان کودکان قدس (تلفن ۹-۳۳۴۸۰۷۰ تماس حاصل فرمایید).

مهر و امضاء دکتر مرجان عباسی
مجری طرح پژوهشی



رضایت نامه

تمامی رضایت نامه ها باید دارای امضاء و اثر انگشت مشخص بیمار مورد مطالعه باشد در صورتی که بیمار به سن قانونی نرسیده باشد و یا دچار اختلالات ذهنی باشد رضایت نامه باید توسط ولی یا سرپرست قانونی وی تکمیل گردد.

خیر	بلی	پاسخ سولات ذیل باید توسط بیمار تکمیل گردد
		آیا برگه اطلاعاتی فرد مورد پژوهش را مطالعه و امضاء کرده اید؟
		آیا فرصت پرسیدن سوال راجع به این مطالعه و پژوهش یا بحث و تبادل نظر درباره آن را داشته اید؟
		آیا برای تمامی سولات خود جواب قانع کننده دریافت کرده اید؟
		آیا درباره مطالعه، اطلاعات کافی به شما ارائه شده است؟
		مشارکت در این پژوهش کاملاً اختیاری است و هر زمان که بخواهید بدون ارائه دلیل می توانید کناره گیری نمایید. آیا از این موضوع اطلاع دارید؟
		نام فردی که در این مورد با او صحبت کرده اید را بنویسید؟

بدینوسیله اینجانب رضایت می دهم که به عنوان یک فرد مورد مطالعه در پژوهش رابطه سطح سرمی هیدروکسی ویتامین D₃ برونش بولیت حاد در کودکان سرپرستی دکتر مرجان عباسی شرکت نمایم. ممکن است این تحقیق برای من فایده آنی نداشته باشد ولی احتمالاً برای سایر بیماران و رشد دانش پزشکی موثر خواهد بود. کلیه اطلاعاتی که از من گرفته می شود و نیز نام من محرمانه باقی خواهد ماند و نتایج تحقیقات به صورت کلی در قالب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر می گردد و نتایج فردی در صورت نیاز بدون ذکر نام و مشخصات فردی عرضه خواهد شد و همچنین برانت پزشک یا پزشکان این طرح را از کلیه اقدامات مذکور در برگه اطلاعاتی در صورت عدم تقصیر در ارائه اقدامات اعلام می دارم. این موافق مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل دانشگاه، بیمارستان، پژوهشگر و کارمندان در صورتی که عملی خلاف و غیر انسانی انجام شود نخواهد بود. نشانی و تلفنی که می توان با بیمار تماس گرفت:

تاریخ:

امضاء و اثر انگشت فرد مورد پژوهش:

امضاء پژوهشگر:

- به توضیحات توجه شود

نسخه اول در محلی مطمئن بایگانی شود تا دستیابی به آن برای کنترل پایشگران یا کمیته اخلاق پزشکی آسان شود.

نسخه دوم آن در اختیار شرکت کننده قرار گیرد.

نسخه سوم به پرونده بالینی بیمار ضمیمه گردد.

- اثر انگشت سبابه دست راست و در صورت عدم امکان اخذ آن، زیر اثر انگشت توضیح داده شود.

- سن قانونی بالای ۱۸ سال می باشد.

- عقب ماندگان ذهنی افرادی هستند که نیاز به قیم و سرپرست دارند.

برگ اطلاعات علمی پژوهشی

موضوع پژوهش:

سرپرست پژوهش: دکتر مرجان عباسی

رابطه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با برونشبولیت حاد در کودکان

هدف پژوهش: تعیین رابطه سطح

مدت پژوهش: ۱۸ ماه

سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با برونشبولیت حاد در کودکان

(در صورتی که در هر مورد، رفرانس وجود دارد، آن را ذکر نمایید)

❖ اقداماتی که برای انجام پژوهش بر روی فرد مورد مطالعه انجام می شود:

❖ عوارض جانبی احتمالی

❖ فوائد احتمالی پژوهش

❖ فعالیت هایی که در طول پژوهش باید از آن اجتناب کرد:

❖ در صورت بروز هر گونه مشکل یا عارضه احتمالی می توانید با دکتر عباسی بیمارستان قدس تماس بگیرید.

تاریخ:

- امضاء و اثر انگشت بیمار:

جداول و نمودارها

جدول ۱: مقایسه متغیرها در گروه های مورد و شاهد

متغیرها	مورد	شاهد	P
جنس (مذکر/مونث) ^۱	۳۸/۱۹	۳۶/۲۱	۰/۸۴۵
سن (ماه) ^۲	۸/۱±۴/۷	۸/۸±۴/۷	۰/۴۰۶
وزن (کیلوگرم) ^۳	۷/۸±۲/۶۵	۸±۲/۸۵	۰/۷۲۷
قد (سانتیمتر) ^۳	۶۷/۶±۸/۱	۶۸/۵±۷/۹	۰/۵۷
دور سر (سانتیمتر) ^۳	۴۳/۶±۲/۵	۴۳/۶±۲/۶	۰/۹۲۹
تغذیه با شیر مادر (ماه) ^۳	۷/۹±۴/۶	۸/۸±۴/۶	۰/۳۲۶
بعد خانوار ^۳	۴±۲	۳±۱	۰/۶۲۸
اطاق خواب/ بعد خانوار ^۳	۳±۱/۲۵	۳±۱	۰/۱۰۴
درآمد خانواده (تومان) ^۳	۴۰۰±۲۰۰	۴۵۰±۱۳۵	۰/۰۶۸
استفاده از مهد کودک (خیر/بلی) ^۱	۱/۵۶	۱/۵۶	۱
تماس با سیگار (خیر/بلی) ^۱	۱۲/۴۵	۱۲/۴۵	۱

^۱ Chi-square test ^۲ Mean±SD (T-Test) ^۳ Median±IQR (Mann-Whitney U test)

جدول ۲: مقایسه حداقل، حداکثر و میانگین ۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم در گروه های مورد و شاهد

ویتامین د	سرم (ng/mL)	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	p-value
هیدروکسی ۲۵	مورد	۹/۸	۴۷	۲۶	۹/۵	۰/۱۱۲
ویتامین د	شاهد	۶/۵	۴۹	۲۳/۳	۸/۳	

T-Test

جدول ۳: مقایسه فراوانی شدت کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم در گروه های مورد و شاهد

۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم (ng/mL)	مورد تعداد (%)	شاهد تعداد (%)	P
<۵	۰ (%)	۰ (%)	۰/۲۹۶
۵-۱۰	۲ (۳/۵)	۲ (۳/۵)	
۱۰-۲۰	۱۷ (۲۹/۸)	۲۰ (۳۵)	
۲۰-۳۰	۱۸ (۳۱/۵)	۲۴ (۴۲/۱)	
۳۰-۵۰	۲۰ (۳۵)	۱۱ (۱۹/۳)	
جمع	۵۷ (۱۰۰)	۵۷ (۱۰۰)	

جدول ۴: مقایسه میانگین ۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم حسب شدت بیماری در گروه مورد

۲۵ هیدروکسی ویتامین د سرم (ng/mL)	خفیف	متوسط	P
میانگین±انحراف معیار	25.7±9.4	29.4±11.8	0.46